

Aus den Asklepios - Fachkliniken München - Gauting

Klinik für Pneumologie

Chefarzt: Prof. Dr. med. Karl Häußinger

**Autofluoreszenzbronchoskopie
Evaluation und klinischer Einsatz
Eine Europäische Multicenterstudie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Britta große Broermann

aus

Frankfurt am Main

2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Häußinger

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. M. Wildner
Prof. Dr. R. Hatz
Prof. Dr. M. Griese

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2007

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1 Das Lungenkarzinom	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Ätiologie	7
1.1.3 Prognose	9
1.2 Die Früherkennung des Lungenkarzinoms	11
1.2.1 Günstige Voraussetzungen zur Früherkennung zentraler Befunde	11
1.2.2 Probleme der Weisslichtbronchoskopie in der Erkennung (früh-) maligner Befunde	12
1.3 Die Autofluoreszenzbronchoskopie	13
1.4 Zielsetzung	14
2. Methode	15
2.1 Autofluoreszenzbronchoskopie – Grundlagen	15
2.1.1 Prinzip der Autofluoreszenz	15
2.1.2 Technische Systeme	17
2.2 Die Europäische Multicenterstudie	18
2.2.1 Patienten	19
2.2.2 Methodik	20
2.2.2.1 Studiendesign	20
2.2.2.2 Randomisierung	21
2.2.2.3 Untersuchungsablauf und klinische Befundung	22
2.2.3 Pathohistologische Beurteilung	23
2.3 Statistik	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Prävalenz präinvasiver Läsionen	25
3.1.1 Prävalenz – Patienten	25
3.1.2 Prävalenz – Biopsien	27
3.2 Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert	27
3.3 Klinisch-endoskopische Beispiele	29

	Seite
4. Diskussion	31
4.1 Prognose des Lungenkarzinoms	31
4.2 Grenzen der Weisslichtbronchoskopie – verbesserte Diagnostik durch die Autofluoreszenzbronchoskopie	31
4.2.1 Historische Entwicklung in der Fluoreszenzdiagnostik	33
4.2.2 Autofluoreszenzbronchoskopie – Systeme	34
4.3 Autofluoreszenzbronchoskopie – Studienlage	36
4.4 Die Europäische Multicenterstudie	38
4.5 Diskussion der eigenen Ergebnisse mit der Literatur	38
4.5.1 Der Einfluss unterschiedlicher Methodik auf die Studienergebnisse	38
4.5.1.1 Grösse der Patientenkollektive, Einschlusskriterien	38
4.5.1.2 Histologische Beurteilung	39
4.5.1.3 Studiendesign	39
4.5.1.4 Verwendetes System	41
4.5.2 Diskussion der gefundenen Ergebnisse	41
4.5.2.1 Prävalenz	41
4.5.2.2 Sensitivität	42
4.5.2.3 Spezifität	43
5. Ausblick	44
5.1 Therapeutische Konsequenz	44
5.2 Die Autofluoreszenzbronchoskopie im klinischen Alltag	46
5.3 Möglichkeiten der Autofluoreszenzbronchoskopie im Rahmen von Screeningprogrammen	47
5.3.1 Bisherige Screeningprogramme	47
5.3.2 Neu entwickelte Verfahren für künftige Screeningprogramme	48
6. Zusammenfassung	53
7. Anlage	55
8. Abkürzungen	60
9. Begriffsdefinitionen	61
10. Literaturverzeichnis	63
11. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	77
12. Danksagung	78
13. Lebenslauf	79

1. Einleitung

1.1 Das Lungenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung der westlichen Welt [103]. Es verursachte 2001 weltweit über 1,3 Millionen Tote [37]. Die Entwicklung der Mortalität an Lungenkarzinom in den USA seit 1930 zeigen die **Abbildungen 1 und 2**. Seit den 30er Jahren findet sich bei den Männern ein steiler Anstieg der Sterblichkeit, bei den Frauen ist der Anstieg um ca. 30 Jahre verzögert, und nimmt erst seit Mitte der 60er Jahre stark zu, entsprechend dem Rauchverhalten der weiblichen Bevölkerung. Seit Ende der 80er Jahre sinkt die Sterblichkeit bei den Männern wieder. Bei den Frauen hingegen steigt sie weiterhin an, wenngleich sich nach aktuellen Schätzungen der Anstieg verlangsamt [54]. Die Mortalität an anderen Krebsarten zeigt bei beiden Geschlechtern teilweise eine fallende Tendenz. Dies betrifft insbesondere Uterus-, Kolon- und Magenkarzinom, in jüngerer Zeit auch Prostata- und Mammakarzinom. Beim Magenkarzinom dürfte dies hauptsächlich durch Änderungen im Ernährungsverhalten bedingt sein. Bei den anderen Krebsarten kann die abnehmende Sterblichkeit zumindest teilweise auf den Erfolg der eingeführten Vorsorgemaßnahmen zurückgeführt werden. In Deutschland entwickelt sich die Mortalität an Lungenkarzinom ähnlich wie in den USA, nur um einige Jahre verzögert: Im Zeitraum von 1990 bis 1999 ist die Mortalität bei den Männern von 78 auf 68 je 100.000 Einwohner gesunken und bei den Frauen von 12,5 auf 16 je 100.000 Einwohner gestiegen [3]. Die höchste Mortalität weist bei beiden Geschlechtern die Altersgruppe der 80 bis 85-jährigen auf. Sie beträgt bei Männern 439, bei Frauen 100 pro 100.000 Einwohner. Im Jahre 2002 verstarben in Deutschland 39.105 Menschen an einem Lungenkarzinom (73,5% Männer; 26,5% Frauen). Während die Inzidenz bei Männern seit 1980 unverändert ist, hat sie sich bei Frauen in diesem Zeitraum nahezu verdoppelt [139].

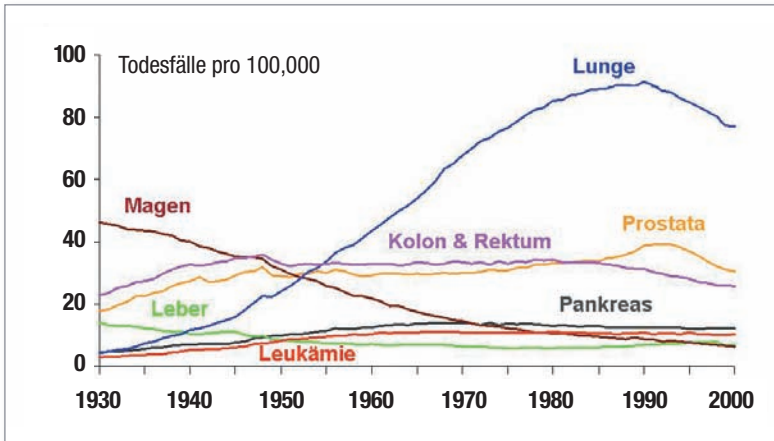


Abbildung 1/a

Mortalität an Lungenkarzinom USA
Männer, 1930 - 2000

Altersadaptiert an die US Standard-
population 2000. Quelle: US Mortality Public
Use Data Tapes 1960 - 2000, US Mortality
Volumes 1930 - 1959, National Center
for Health Statistics, Centers for Disease
Control and Prevention, 2003.

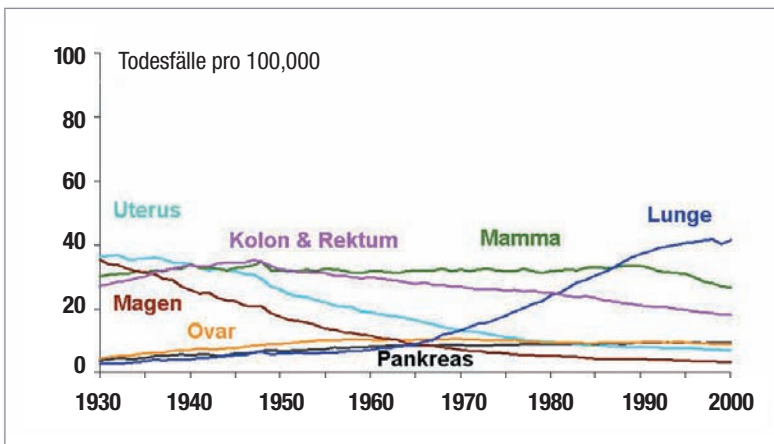


Abbildung 1/b

Mortalität an Lungenkarzinom USA
Frauen, 1930 - 2000

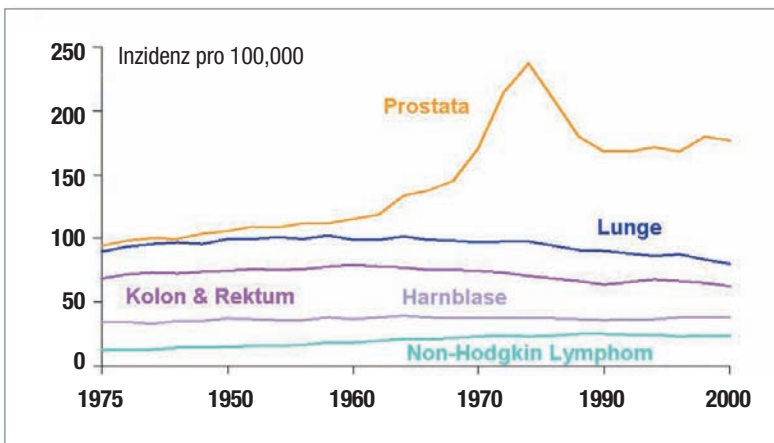


Abbildung 2/a

Inzidenz verschiedener Krebsarten USA
Männer, 1975 - 2000

Altersadaptiert an die US Standard-
population 2000. Quelle: Surveillance,
Epidemiology, and End Results Program,
1975 - 2000, Division of Cancer Control
and Population Sciences, National Cancer
Institute, 2003

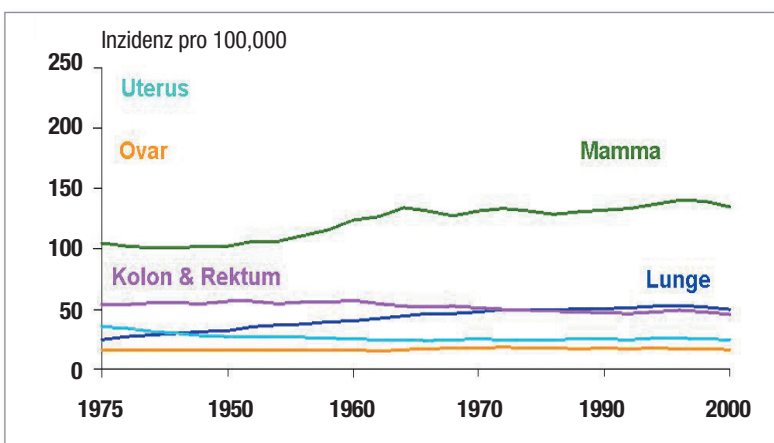


Abbildung 2/b

Inzidenz verschiedener Krebsarten USA
Frauen, 1975 - 2000

1.1.2 Ätiologie

Hauptursache des Lungenkarzinoms ist mit circa 85% das inhalative Zigarettenrauchen. Der Prozentsatz von Krebstodesfällen durch andere Karzinogene ist vergleichsweise gering. 7 - 12% der Todesfälle an Lungenkrebs werden überwiegend durch berufsbedingte Karzinogene wie Asbest und Uran hervorgerufen, 2% werden durch Luftverschmutzung und andere Faktoren verursacht [107] (**Abbildung 3**). Allgemein läßt sich eine Dosisabhängigkeit zwischen Exposition und Karzinomgefährdung feststellen.

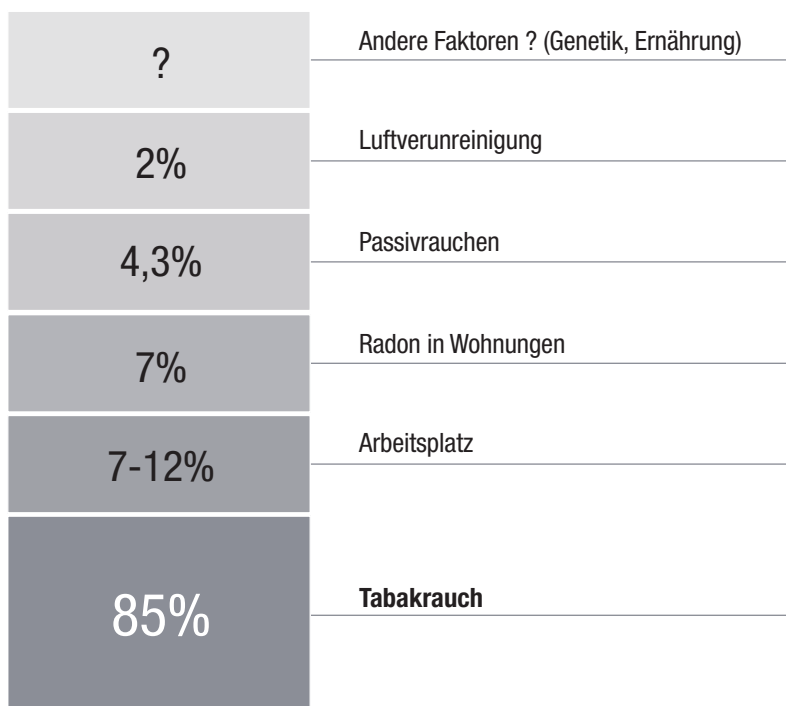


Abbildung 3 Ursachen der Mortalität an Lungenkarzinom

- Das Risiko des Rauchers, ein Lungenkarzinom zu entwickeln, ist bei männlichen Rauchern 22 mal und bei Frauen 12 mal so hoch wie bei Nichtrauchern [130].
- Das Karzinomrisiko korreliert mit der Zahl der gerauchten Zigaretten. Eine Verdopplung der sogenannten „packyears“ bedingt einen jeweils 2- bis 4-fachen Anstieg der Lungenkarzinomsterblichkeit. Packyear ist das Produkt aus der Zahl der täglich gerauchten Packungen und der Raucherjahre. Das Risiko hängt stärker von der Dauer des Zigarettenkonsums ab als von der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten.

- Je früher der Beginn des Rauchens im Leben liegt, desto höher ist das Risiko (bis 30fach erhöht).
- Das Karzinomrisiko verringert sich bei Aufgabe des Rauchens kontinuierlich, das Plateau des Nichtraucher wird allerdings nicht mehr erreicht [131].

In Deutschland rauchten im Jahre 2001 10% der 15-jährigen und 30% der 25-jährigen. 2003 wurden insgesamt über 115 Milliarden Stück Zigaretten bzw. Feinschnittrollen verkauft, das sind etwa 30 Milliarden Zigaretten mehr als im Jahre 1970 [75].

Neuere Studien ergeben, dass Passivrauchen das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, gegenüber den nichtexponierten Nichtrauchern verdoppelt. Nach Angaben des Krebsforschungszentrums in Heidelberg sterben in Deutschland jährlich 400 Menschen als Folge des Passivrauchens [18].

Nichtraucher deren Ehepartner rauchen haben ein 21% bis 30% höheres Karzinomrisiko als solche, die keinem Tabakrauch ausgesetzt sind [106]. 1992 erklärte die amerikanische Umweltbehörde Passivrauchen zu einem humanen Karzinogen der Klasse A, das heisst einer Stoffgruppe mit nachgewiesener Karzinogenität beim Menschen [100].

1.1.3 Prognose

Die Prognose bei Erkrankung an einem Lungenkarzinom ist extrem schlecht. Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) hat sich während der letzten 25 Jahre allen diagnostischen und therapeutischen Bemühungen zum Trotz nur um wenige Prozent verbessert und liegt derzeit bei 13% bis 15% [34, 91]. So starben in den USA im Jahre 2000 bei einer Inzidenz von 171.600 Krankheitsfällen 158.000 an dieser Erkrankung. Die Prognose wird im wesentlichen bestimmt von der Histologie (kleinzellig/ nichtkleinzellig) und vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Die Beziehung von Prognose und Erkrankungsstadium zeigt **Tabelle 1** [91], die genauere Klassifizierung der Stadien die **Abbildung 4** [95]. Die Definition des Tumorausbreitungsgrades und der Stadiengruppierung sind im Anhang dargestellt (**Anlage: Tabellen I, II**).

Stadium	5-JÜR (%)
I A*	67
I B*	57
II A*	55
II B*	39
III A*	23
III B	5
IV **	1

* chirurgisches Staging; ** klinisches Staging

Symptome sind fast immer Hinweis auf fortgeschrittene Tumorstadien. Die häufigsten Erstsymptome sind in **Tabelle 2** aufgelistet [12, 125]. Bei nur 12% der Patienten wird die Diagnose Lungenkarzinom als Zufallsbefund gestellt.

Symptome	Häufigkeit
Keine Symptome (Zufallsbefund)	12%
Husten	9%
Hämoptysen	17%
Dyspnoe	17%
Thoraxschmerz	15%
Infektion	8%
Systemische Symptome	10%
Symptomatische Metastasen	12%

Die einzigen Patienten, bei denen Langzeitüberleben und Heilung erreicht werden kann, sind Patienten mit operablen Frühstadien. Jedoch wird nur bei wenigen Patienten die Diagnose in diesen Stadien gestellt. Dies liegt in erster Linie am Fehlen spezifischer Frühsymptome. Screeningprogramme, wie sie für andere Karzinomarten (z.B. Mamma, Kolon, Zervix, Prostata) empfohlen werden, sind für das Lungenkarzinom nicht ausreichend validiert [29, 154]. Eine potentiell kurative Operation ist nur bei circa 15% bis 30% der Patienten mit nichtkleinzelligem Karzinom möglich. Die 5-JÜR nach operativer Therapie liegt im Stadium III bei 5% bis 23%, im Stadium II bei 39% bis 55%, im Stadium IB bei ca. 57% und im Stadium IA bei >65%. Die 5-JÜR für das Carcinoma in situ (CIS) sind kaum belegt und hängen vor allem davon ab, ob es sich um tumorassoziierte Befunde handelt (z.B. aus Randbereichen von invasiven Karzinomen) oder um isolierte Läsionen, die bei endoskopischer Therapie zu Langzeitvollremissionen von bis zu 83% führen [61].

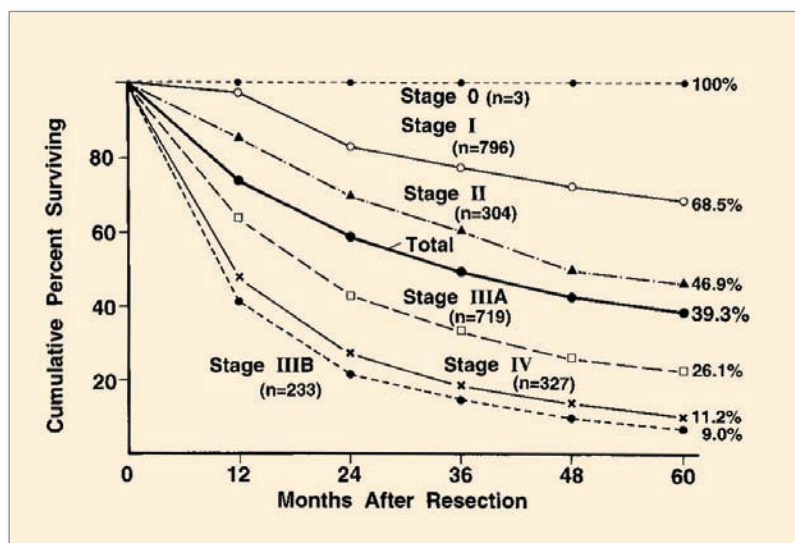


Abbildung 4

Kumulative Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Stadium für nichtkleinzellige Lungenkarzinome nach operativer Therapie [95]

1.2 Die Früherkennung des Lungenkarzinoms

1.2.1 Günstige Voraussetzungen zur Früherkennung zentraler Befunde

Ziele der Früherkennung sind

- die Erkennung asymptomatischer (präklinischer) Stadien
- die kurative Therapie (endoskopisch oder operativ) dieser „frühmalignen Befunde“
- langfristig eine Senkung der Mortalität

Es gibt mehrere günstige Voraussetzungen, diese Ziele zu erreichen.

- a)** Das invasive Lungenkarzinom ist Endprodukt einer sich über Jahre erstreckenden Sequenz zellulärer Veränderungen. Die Dysplasie entwickelt sich aus einer Hyper- bzw. Metaplasie über die Dysplasiestadien I-III und das Carcinoma in situ (CIS) zu einem invasiven Karzinom (**Anlage: Abbildungen I a-f**). Als Präkanzerosen müssen Dysplasien III und CIS angesehen werden. Zytologiestudien bei Uranbergarbeitern zeigten, dass der Zeitraum, bis sich ein invasives Karzinom entwickelt, bei der mäßigen Dysplasie (Dysplasie II) 5,7 Jahre, bei der schweren Dysplasie (Dysplasie III) 4 Jahre und beim Carcinoma in situ 6 Monate bis 3 Jahre beträgt. Interessanterweise führt die Kombination zweier Karzinogene (z.B. inhalatives Rauchen plus Radonexposition) zur Halbierung der Zeitdauer bis zur Entwicklung eines Karzinoms [119].
- b)** In Risikokollektiven sind prä-maligne bzw. frühmaligne Befunde häufig: So fand sich in Autopsiestudien der Befund von CIS bzw. okkultem Karzinom bei geringen Rauchern in 4,7%, bei starken Rauchern in 11,4% und bei Patienten, die an Lungenkrebs verstorben waren in 15,5% (synchroner Lungenkrebs). Patienten, die im Stadium I an Lungenkrebs operiert worden waren, erkrankten im Langzeitverlauf in 11,4% an einem zweiten Lungenkarzinom (metachrones Lungenkarzinom) [4].
- c)** 50 bis 60% der Plattenepithelkarzinome entwickeln sich in den zentralen Atemwegen, die bronchoskopisch eingesehen und behandelt werden können [120].

1.2.2 Probleme der Weisslichtbronchoskopie (WLB) in der Erkennung frühmaligner Läsionen

Die Weisslichtbronchoskopie ist die konventionelle Untersuchungsmethode zur Diagnostik zentraler (früh-)maligner Läsionen. Das Auffinden dieser prä- oder frühmalignen Befunde gestaltet sich oft schwierig, da die Läsionen normalerweise sehr klein sind und sich nur über einige Zellagen erstrecken [41]. Die Oberflächenausdehnung von Dysplasien und Carcinomata in situ liegt nach einer Studie von Lam nur in Größenbereichen von 1,5 bis 3 mm [73]. Erschwerend für die bronchoskopische Erkennung ist auch, dass diese Läsionen überwiegend im Schleimhautniveau liegen. Saito fand in 75% von Carcinoma in situ-Fällen ein oberflächliches Wachstum, während nur 25% der Befunde ein noduläres Oberflächennmuster zeigten [61, 93]. Die Mehrzahl dieser Präkanzerosen bzw. frühmalignen Tumorbefunde wird daher durch die konventionelle Weisslichtbronchoskopie nicht detektiert. Die Sensitivität für die Erkennung von Dysplasien und CIS lag in einer Untersuchung von Woolner nur bei 30% [171], die Spezifität bei nur 15% [123]. Nach neueren Untersuchungen allerdings erreicht die Weisslichtbronchoskopie durch den Einsatz von hochauflösenden Chipbronchoskopen deutlich bessere Sensitivitäten von über 65% [128, 163]. Sato et. al berichten sogar über eine Sensitivität von 85% [123].

1.3 Die Autofluoreszenzbronchoskopie (AFB)

Die AFB ist ein neues Verfahren, mit deren Hilfe die frühen, in der Schleimhaut liegenden (prä-) malignen Läsionen mit deutlich höherer Sensitivität lokalisiert werden können. Bei der Untersuchung, die mit geringfügig abgewandelten konventionellen Bronchoskopen durchgeführt werden kann, wird blaues Licht der Wellenlänge 380 nm bis 450 nm als Anregungslicht verwendet. Normale Schleimhaut erscheint im Autofluoreszenzmodus grün, (prä-)maligne Läsionen sind etwas dunkler und imponieren rötlich-bräunlich oder bläulich gefärbt. Die ersten Systeme wurden 1993 entwickelt [69] und in den letzten Jahren durch Verwendung inkohärenter Xenon-Lichtquellen modifiziert und vereinfacht.

Die erste Studie zur Autofluoreszenzbronchoskopie wurde 1993 von Lam aus der Arbeitsgruppe Oncology der British Columbia University, Canada publiziert. Seither wurden weltweit insgesamt 17 weitere klinische Studien zur Validierung dieses neu entwickelten Verfahrens durchgeführt und veröffentlicht [47, 49, 56, 62, 66, 67, 69, 70, 72, 87, 90, 123, 128, 163, 165, 167, 168, 173]. Die Ergebnisse dieser Studien differieren teilweise erheblich und sind zudem schwer vergleichbar. Hauptkritikpunkte sind: Die Studien sind durchwegs einarmig, haben kleine Fallzahlen, inhomogene Patientenkollektive und wurden nach unterschiedlichen Kriterien ausgewertet. Die AFB hat für verschiedene klinische Bereiche eine grosse Bedeutung. Dies betrifft zum einen die klinische Forschung (z.B. Studium der Karzinogenese), zum anderen die klinische (Früh-)diagnostik maligner Lungen- und Bronchialerkrankungen (präoperativ: Erkennung von Zweitkarzinomen und Resektionsgrenzen; postoperativ: Tumornachsorge), sowie den möglichen Einsatz als Screeningmethode. Deshalb schien es erforderlich eine neue Studie durchzuführen. Sie sollte die genannten Kritikpunkte und Defizite bisheriger Studien konstruktiv berücksichtigen, um den 'tatsächlichen' Wert der AFB zu evaluieren und Empfehlungen für eine künftige Indikation dieses Verfahrens zu formulieren.

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser prospektiven Studie war, den Zugewinn der Autofluoreszenzbronchoskopie gegenüber der Weisslichtbronchoskopie in der Erfassung prä- und frühmaligner Formen des Lungenkarzinoms unter Verwendung eines neuentwickelten Fluoreszenzsystems (D-Light AF) zu evaluieren.

Dazu sollten erfasst werden:

1. die Prävalenz dieser Veränderungen in unterschiedlichen Risikokollektiven
2. die Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert der AFB im Vergleich zur konventionellen WLB.

Hierzu sollten im Gegensatz zu bisherigen Studien methodische Bedingungen zugrunde gelegt werden, die modernsten und wissenschaftlich anerkannten Kriterien der 'good clinical practice' (GCP) genügen: Die Studie sollte randomisiert, prospektiv und multizentrisch angelegt sein, auf großen Fallzahlen beruhen und bereits von der Planung her statistisch abgesichert sein (**Anlage: Studienprotokoll**).

2. Methode

2.1 Autofluoreszenzbronchoskopie - Grundlagen

Bei der Fluoreszenzdiagnostik sind grundsätzlich zwei verschiedene Methoden zu unterscheiden. Zum einen gibt es photodynamische Verfahren, welche einen tumorspezifischen Photosensitizer verwenden (Nebenwirkung: starke Photosensibilisierung der Haut), zum anderen gibt es die Autofluoreszenzdiagnostik, die ohne den Einsatz von Fremdstoffen auskommt.

2.1.1 Prinzip der Autofluoreszenz

Wenn Gewebe mit Licht bestrahlt wird induziert dies eine Fluoreszenz, die durch Interaktion mit bestimmten intrazellulären Molekülen im subepithelialen Gewebe, sog. Chromophoren (NADH, Riboflavin und Flavin-Koenzyme) entsteht. Verwendet man monochromatisches blaues Anregungslicht (442 nm) und bestrahlt die bronchiale Mukosa, sendet diese Fluoreszenzlicht mit einem Emissionsmaximum im Bereich von 520 nm (grün) und einem kleineren Gipfel im Bereich von 630 nm (rot) zurück [52]. Dies entspricht dem Fluoreszenzspektrum von Kollagen, Elastin, NADH und Flavin. Das Emissionslicht spiegelt die Gewebebeschaffenheit wider. So ergibt sich eine grünliche Fluoreszenz der gesunden Bronchialschleimhaut. Liegt ein CIS oder eine Dysplasie vor, vermindert sich die Fluoreszenz bis um den Faktor 10 [30, 52] und die betroffenen Bereiche erscheinen rötlich bis braun-rötlich bzw. blau-rötlich (verschieden je nach verwendetem System) [39, 40]. Dies hängt im wesentlichen an drei Faktoren:

1. einer veränderten Gewebestruktur

Tumorgewebe autofluoresziert nicht, die Matrix zwischen den Karzinomzellen nur sehr wenig. Mit zunehmender Epithelschichtdicke (z.B. bei Dysplasien oder CIS) wird ein- und ausfallendes Licht zunehmend geschwächt. Da kurzwelliges Licht stärker abgeschwächt wird als langwelliges, verschiebt sich das Spektrum des Autofluoreszenzlichtes zugunsten des roten Lichtes.

2. einem erhöhten intrazellulären Metabolismus

Ein erhöhter intrazellulärer Metabolismus in Krebszellen vermindert durch eine Überproduktion von Milchsäure in der Glykolyse das Riboflavin, die Flavin-Koenzyme und das NADH [8, 115].

3. einer verstärkten Mikrovaskularisation und Durchblutung

Eine erhöhte Mikrozirkulation (häufig in dysplastischen Läsionen/Tumorgewebe) führt zu einer verminderten Autofluoreszenz, da Hämoglobin grünes Licht absorbiert (Abbildungen 5 – 8).

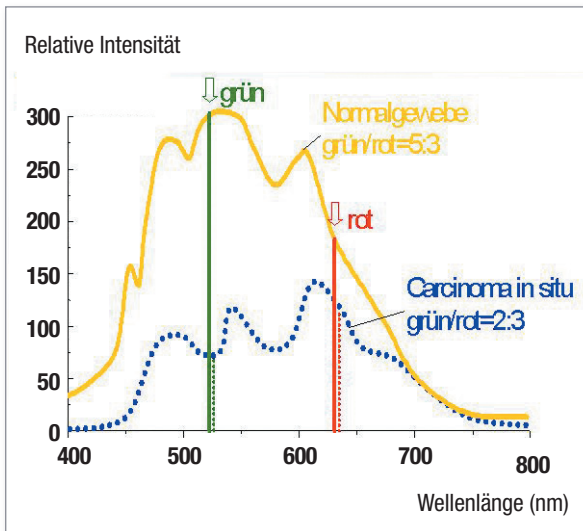


Abbildung 5

Fluoreszenzspektrometrie; Ratio des Autofluoreszenzverhaltens von Tumor-/Normalgewebe [31]

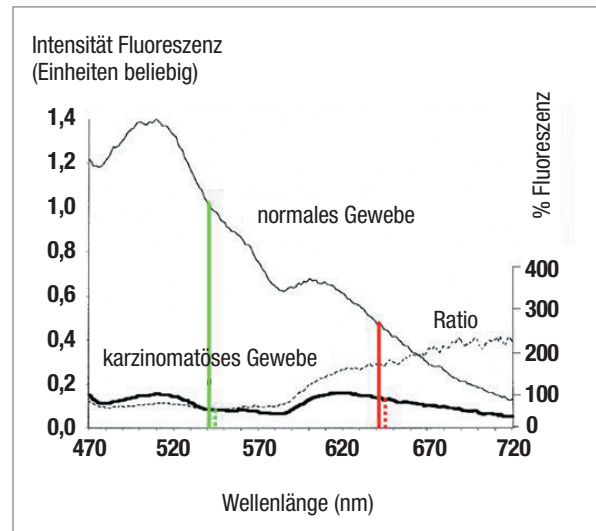


Abbildung 6

Beispiel für das Fluoreszenzspektrum eines invasiven Karzinoms [67]

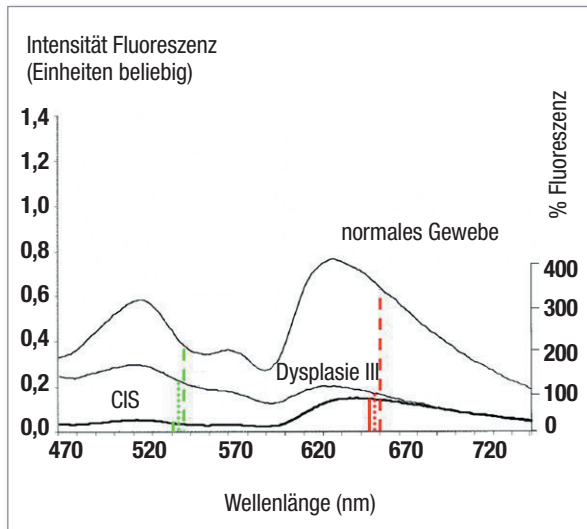


Abbildung 7

Beispiel für die Fluoreszenzspektren von CIS und Dysplasie III [67]

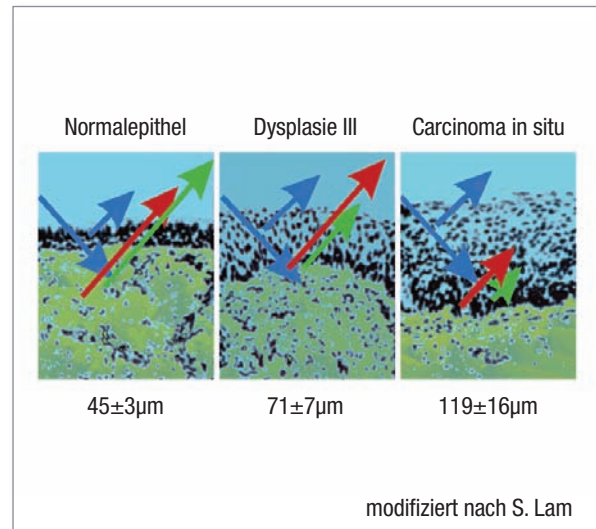


Abbildung 8

Prinzip der Autofluoreszenz. Je nach Epitheldicke wird bei Bestrahlung des Gewebes Licht verschiedener Wellenlänge reflektiert. Mit zunehmender Epitheldicke wird zunächst vor allem kurzwelliges, grünliches Licht abgeschwächt. Eine Herausfilterung von längerwelligen rötlichen Lichtanteilen erfolgt erst durch noch dickere Epithelschichten.

2.1.2 Technische Systeme

Derzeit sind drei verschiedene Autofluoreszenz-Systeme verfügbar. Alle Systeme stützen sich auf das gleiche (oben beschriebene) biophysikalische Phänomen, die technische Umsetzung der Visualisierung ist jedoch unterschiedlich. Das zuerst entwickelte System war das LIFE-Lung-System (Laser Induced Fluorescence Endoscopy) der Firma Xillix Technologies, Vancouver [71]. Später folgten das SAFE 1000-System der Firma Pentax, Tokyo [1] und das D-Light AF System der Firma Karl Storz, Tuttlingen [40, 76] (**Abbildung 9a-c**).

Neueste Entwicklungen sind das DAFE-System (Diagnostic Autofluorescence Endoscopy) der Firma Wolf, Tuttlingen und das Onco-LIFE, ein umgestaltetes LIFE-System, das mit einer Xenon Lichtquelle arbeitet. In unserer Studie wurde das D-Light AF System verwendet. Es wurde in Kooperation mit dem Laserlabor Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Firma Storz entwickelt.



Abbildung 9/a

Das D-Light AF System
der Firma Karl Storz, Tuttlingen.



Abbildung 9/b

Das SAFE 1000-System
der Firma Pentax, Tokyo.



Abbildung 9/c

Das LIFE-Lung-System
der Firma Xillix Technologies,
Vancouver.

Das D-Light AF System beruht auf einer 300 W-Xenon-Lichtquelle. Es integriert zwei verschiedene Belichtungsmodi innerhalb eines Gerätes. Der erste Modus ist das konventionelle Weißlicht, der zweite der Autofluoreszenzmodus [76]. Die Lichtführung erfolgt mittels einer speziellen Optik (flüssiges Medium), die sich optimal für die Übertragung von blauem Licht eignet. Mit Hilfe eines Fußschalters kann jederzeit zwischen den beiden Modi hin- und hergeschaltet werden.

Im Autofluoreszenzmodus liegt die Output-Wellenlänge zwischen 380 nm bis 460 nm. Die Output-Leistung für blaues Licht am distalen Ende des Fiberbronchoskopes beträgt 50 mW. Die Inspektion kann sowohl mit starren Optiken als auch mit flexiblen Bronchoskopen durchgeführt werden. Die Endoskope enthalten im Okularbereich einen drehbaren Filter mit zwei Positionen, einer für den Weißlichtmodus (a) und einer für den Autofluoreszenzmodus (b). Position (a) enthält keinen Filter. In Position (b) ist ein BeobachtungsfILTER vorgeschaltet, der das reflektierte blaue Anregungslicht weitgehend herausfiltert. Der Filter läßt nur etwa 1% des blauen Lichtes passieren, um einen optimalen Kontrast zu erreichen, die Lichtausbeute zu erhöhen und die Plastizität zu verbessern. Das System ist so lichtstark, daß mit bloßem Auge untersucht werden kann (direkte Bildgebung).

Für eine videogestützte Untersuchung und Bilddokumentation kann das Bild mittels spezieller Endokameras aufgenommen und auf Monitore übertragen werden. Diese CCD-Kameras besitzen ein optimiertes optisches System und ermöglichen die Integration eines Chips für den Fluoreszenzmodus. Die typische Integrationszeit beträgt 1/15s. Mit der dadurch erreichten Sensitivität, die größer als 0,2 lux ist, wird eine ausreichende Bildqualität gewährleistet.

Im Vergleich mit den anderen Systemen ist dieses System kompakt und im praktischen Einsatz sehr handlich. Vorteilhaft ist der unkomplizierte Wechsel zwischen den Beleuchtungsmodi, der eine rasche und vergleichende Beurteilung fraglicher Befunde zuläßt. Die beiden anderen Systeme – LIFE und Pentax SAFE 1000 verwenden eine Laser-Lichtquelle. Die Bildgebung ist bei diesen Systemen nur indirekt über eine Kamera möglich, was den raschen Wechsel zwischen dem Blau- und Weißlichtmodus aufgrund einer unhandlichen Bedienung erschwert.

2.2 Die Europäische Multicenterstudie

Die Studie wurde in acht pneumologischen Abteilungen bzw. pneumologischen Schwerpunktkliniken in Deutschland, Österreich, Ungarn, Italien und der Schweiz durchgeführt. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von April 1999 bis Juli 2002. Das Protokoll war zuvor von den zuständigen Ethikkommissionen geprüft und bewilligt worden. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Probanden lag eine klinische Fragestellung vor, die die Indikation zur Bronchoskopie begründete (s. Einschlusskriterien; Kap. 2.2.1). Aus diesem Grunde werden in der vorliegenden Arbeit die Probanden durchgängig als 'Patienten' eingestuft und als

solche bezeichnet. Die Autofluoreszenzbronchoskopie erfolgte im Rahmen der Studie je nach Randomisierung gar nicht oder zusätzlich zur WLB. Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde von allen Patienten schriftlich eingeholt. Die Verteilung der Probandenzahlen auf die verschiedenen Studienzentren zeigt **Tabelle 3**.

Tabelle 3. Patientenverteilung auf die einzelnen Studienzentren	
Studienzentren	Patienten (%)
Basel/SA	18 (1,5%)
Berlin	11 (0,9%)
Brescia	7 (0,6%)
Budapest	27 (2,3%)
Gauting	429 (36,6%)
Heidelberg	525 (44,8%)
München	70 (6,0%)
Wien	86 (7,3%)

2.2.1 Patienten

Die endgültige Auswertung umfasste 1173 Patienten, 916 männliche und 257 weibliche. Das Durchschnittsalter betrug 58,7 Jahre (Range: 40 – 75 Jahre). Alle Patienten waren ≥ 40 Jahre alt und hatten eine Raucheranamnese von mind. 20 packyears.

Weitere Einschlusskriterien waren:

- > Radiologischer oder klinischer Verdacht eines Lungenkarzinoms
- > Tumornachsorge (therapiertes Lungenkarzinom)
- > Zytologisch positiver Befund bei negativem Röntgenbefund (okkultes Karzinom)
- > Vorbekannter positiver Befund einer Dysplasie oder eines Carcinoma in situ
- > Bekanntes Lungenkarzinom (Bronchoskopie, z.B. im Rahmen des Stagings)
- > COPD (Klinik, Lungenfunktion)
- > Berufliche Exposition gegenüber:
 - Schwermetallen
 - kanzerogenen Substanzen
 - radioaktiver Strahlung

Ausschlusskriterien waren:

- > Bestehende Schwangerschaft
- > Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- > Psychische Erkrankungen

- > Hochgradige bronchiale Sekretion
- > Starke Blutung im Bronchialtrakt
- > Schwere Entzündung im Bronchialtrakt
- > Unverträglichkeiten von Narkose/Lokalanästhesie
- > Folgende Laborwerte:
 - Quickwert < 50%
 - Leukozyten < 2.000/ μ l oder > 20.000/ μ l
 - Thrombozyten < 100.000/ μ l
- > Vorbekannter Herzinfarkt bzw. ischämischer Anfall innerhalb der letzten 6 Monate
- > Instabile oder unkontrollierbare Angina pectoris, unkontrollierbare Herzrhythmusstörungen oder schwere ventrikuläre Arrhythmien

2.2.2 Methodik

2.2.2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, prospektive Studie (Abbildung 10).

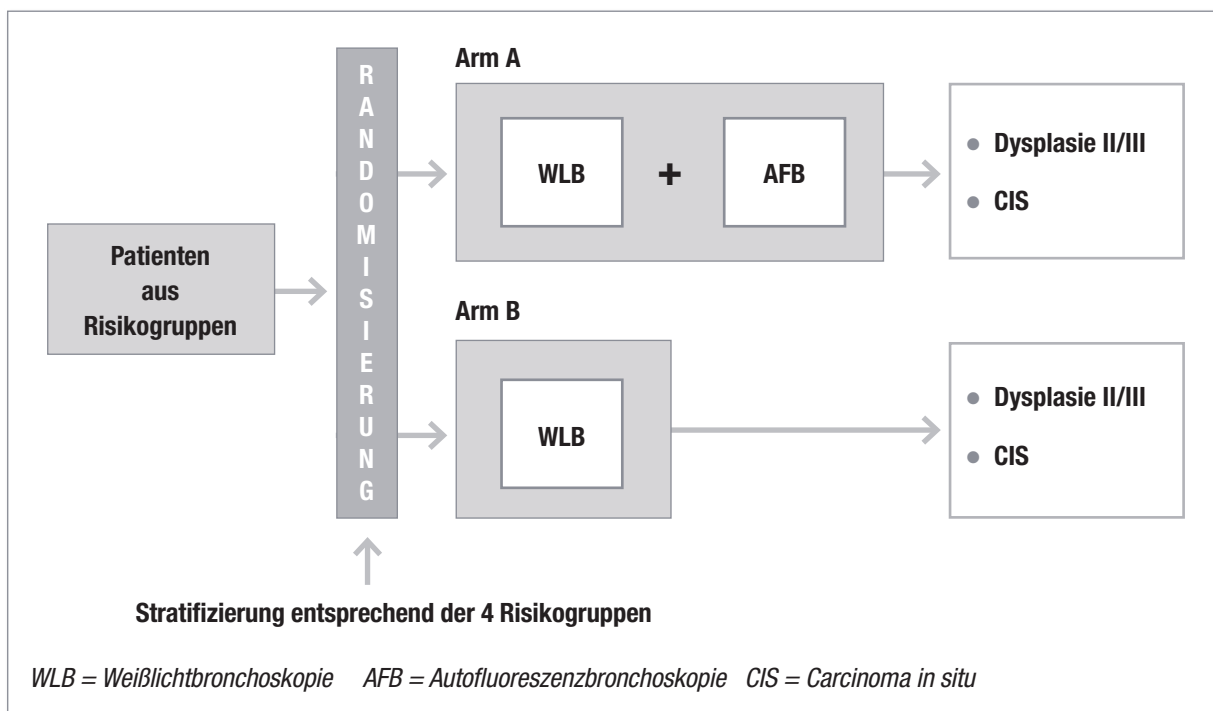


Abbildung 10

Studiendesign der Europäischen Multicenterstudie

Durch eine nach 4 Risikogruppen stratifizierte Blockrandomisation wurde eine möglichst homogene Verteilung der Patienten auf die beiden Studienarme sichergestellt:

- I** Bekanntes Lungenkarzinom,
Nachsorge eines therapierten Lungenkarzinoms
- II** Radiologischer oder klinischer Karzinomverdacht
- III** Zytologisch positiver Befund bei negativem Röntgenbefund (okkultes Karzinom)
- IV** Nachweis einer COPD und/oder berufliche Exposition gegenüber
Schwermetallen, kanzerogenen Substanzen und/oder radioaktiver
Strahlung

2.2.2.2 Randomisierung

Zur Randomisierung wurde jeder Patient einer der vier Risikogruppen zugeordnet. Sobald die Einverständniserklärung durch den Patienten unterschrieben war, erfolgte die telefonische risikostratifizierte Blockrandomisation in einen der beiden Studienarme durch das Studienzentrum (**Tabelle 4**).

Der Anruf mußte durch einen Studienarzt erfolgen. Dabei mußten Patienteninitialien und das Geburtsdatum der Patienten genannt werden. Nur mit diesen Angaben erfolgte die Vergabe einer Random-Nummer (gemäß der Randomliste) und somit eine Zuteilung zum Studienarm A oder B. Sämtliche Daten wurden vertraulich behandelt. Die Patienten wurden in den Befunderhebungsbögen nicht namentlich genannt, sondern über die ersten Buchstaben des Vor- und Nachnamens sowie über das Geburtsdatum identifiziert.

(Anlage: Befunderhebungsbogen)

Tabelle 4. Stratifikation der Patienten auf die einzelnen Risikogruppen		
Risikogruppen	WLB + AFB (n = 589)	WLB (n = 584)
I	178 (30,2%)	181 (31%)
II	328 (55,7%)	322 (55,1%)
III	27 (4,6%)	25 (4,28%)
IV	56 (9,5%)	56 (9,6%)

2.2.2.3 Untersuchungsablauf und klinische Befundung

Die Durchführung der bronchoskopischen Untersuchungen erfolgte in Lokalanästhesie mit oder ohne Sedierung unter Verwendung eines fiberoptischen Bronchoskopes oder in Vollnarkose durch ein starres Bronchoskop in Verbindung mit einem flexiblen Bronchoskop. Folgende flexible Bronchoskope wurden verwendet: Karl Storz Fiberbronchoskope 11001 BI, 11004 BI und 11009 BI.

Im **Studienarm A** erfolgte zuerst eine Weisslichtbronchoskopie (WLB). Die makroskopischen Befunde wurden unmittelbar nach der Untersuchung in einem Befundblatt schriftlich dokumentiert und in zwei Kategorien eingeteilt:

- „*unauffällig*“, d.h. visueller Normalbefund oder unspezifische Veränderungen wie Entzündung (akute Rötung, Verdickung, Schwellung), Granulome, Narben (z.B. nach früherer, bekannter Biopsieentnahme).
- „*auffällig*“, d.h. Veränderungen, die verdächtig auf prä- oder frühmaligne Läsionen waren, wie z.B. Irregularitäten der Bronchialschleimhaut, noduläre und polypöse Läsionen oder Verdickung von Carinen.

Die Kategorie „*unauffällig*“ wurde als negativ (-) klassifiziert.

Die Kategorie „*auffällig*“ wurde als positiv (+) klassifiziert.

Biopsien aus verdächtigen Arealen erfolgten zunächst nicht. Unmittelbar im Anschluß an die WLB wurde auf den Fluoreszenzmodus umgeschaltet und die Untersuchung wiederholt. Dabei konnte das Bronchoskop im Tracheobronchialbaum des Patienten verbleiben, da bei dem verwendeten System eine direkte Umschaltung – ohne Austausch der Geräte – möglich ist.

Während der AFB wurden die makroskopischen Befunde erneut visuell beurteilt, unmittelbar nach der Untersuchung wurden sie dokumentiert und in zwei Kategorien eingeteilt:

- „*unauffällig*“, d.h. Normalbefund (grüne Grundfarbe der Mukosa mit regelrechter struktureller Differenzierung) oder unspezifische Veränderungen (z.B. leichte Änderungen der Farbe ohne strukturelle Veränderungen bzw. umschriebene bläuliche/bräunliche Fluoreszenz in Narbenbereichen, z.B. an Bronchusstümpfen nach Resektion oder an früheren, bekannten Biopsiestellen).
- „*auffällig*“, d.h. Veränderungen, die auf prä- oder frühmaligne Läsionen oder Tumoren hinweisen, z.B. bläuliche/bräunliche Areale verminderter Lichtintensität mit Störungen der anatomischen Struktur und/oder Verdickungen von Carinen.

Die Kategorie „*unauffällig*“ wurde als negativ (-) klassifiziert.

Die Kategorie „*auffällig*“ wurde als positiv (+) klassifiziert.

Da Nekrosen oder technische Probleme (Quetschartefakte/zu wenig Material) auftreten können, erfolgte eine Zuordnung nur dann, wenn sie widerspruchsfrei möglich war.

Mikroinvasive Tumore wurden als invasive Tumore klassifiziert, da eine Gewebeinvasion durch eine Biopsie nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

2.3 Statistik

Die Studie wurde von einem Statistiker der Universität Hamburg betreut. Er war in die Studienplanung miteinbezogen und führte die Zwischen- und Endauswertung durch.

Empirische Daten zur Studienplanung lagen durch Untersuchungen an der pneumologischen Fachklinik in Gauting an 50 Patienten vor. Zusätzlich bildete die Studie von Lam et al. eine sinnvollen Startpunkt zur Fallzahlschätzung [72]. Um einen Unterschied von 4 - 8% zwischen Arm A und Arm B bei einem Test Level von 5% [RR=2] mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% feststellen zu können, wurde eine Anzahl von 1496 erforderlichen Studienpatienten errechnet. Es wurden 2 Zwischenanalysen vorgesehen, um einen signifikanten Unterschied zwischen Arm A und Arm B frühzeitig zu erkennen und bei Vorliegen signifikanter Ergebnisse, die Studie vorzeitig abschliessen zu können. Aufgrund der Zwischenauswertung konnte die ursprünglich prospektierte Patientenzahl von 1496 auf 1173 Patienten reduziert werden. Das Signifikanzniveau und die zugehörigen kritischen Grenzen wurden unter Anwendung des Lan/de Mets Alpha-Spending-Ansatzes errechnet [74]. Die gruppensequentielle Planung der Studie nach Pocock führte zu einem nominalen, zweiseitigen Signifikanzlevel von 4,5%. Zur primären Bestätigung der Analyse wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test zugrunde gelegt. Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte gemäss einer Intent-to-Treat-Strategie, alle randomisierten Patienten mit dokumentierter Bronchoskopie wurden in die Analyse aufgenommen. Es wurden die relativen Risiken und die damit verbundenen 95% Konfidenzintervalle kalkuliert. Die statistische Analyse wurde auf einer Biopsie-bezogenen Basis erstellt.

Das Datenmanagement basierte auf Access 8.0 (Microsoft Corp, USA). Für die statistischen Analysen wurde SPSS 10.0 Windows (SPSS Inc. Chicago), SAS 8.1 (Cary, NC, USA) und EaSt 3 (Cytel Software Corporation, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

Es wurden >1400 Probanden rekrutiert, von denen 1173 (916 Männer und 257 Frauen) ausgewertet wurden. Dies entspricht der Patientenrekrutierung nach der ersten Interimsanalyse. Da in dieser Analyse Signifikanz erreicht wurde (s. unten), wurde mit diesem Ergebnis die Auswertung weiterer Biopsien und die Rekrutierung weiterer Patienten beendet.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58,7 Jahre (Range 40 – 75 Jahre). Die Gesamtzahl der entnommenen Biopsien betrug 3770. Im Studienarm A (WLB und AFB, n=589 Patienten) wurden 1978 Biopsien entnommen, die mediane Biopsierate betrug 3,4 Biopsien pro Patient (Range: 1 – 10). Im Kontrollarm B (WLB, n= 584 Patienten) wurden 1792 Biopsien entnommen, die mediane Biopsierate betrug 3,1 Biopsien pro Patient (Range: 1 – 9). Biopsien, die aus histologisch bestätigten invasiven Tumoren bzw. aus deren unmittelbarer Nachbarschaft stammten, wurden gemäß Studienprotokoll von der Analyse ausgeschlossen (Arm A: 447; Arm B: 416). Die Zahl der auswertbaren Biopsien betrug 1531 (Arm A) bzw. 1376 (Arm B). Die mediane Untersuchungsdauer lag bei 20 Minuten (Range: 5-97) für WLB + AFB und bei 15 Minuten (Range: 5-77) für die alleinige WLB.

3.1 Prävalenz präinvasiver Läsionen

3.1.1 Prävalenz - Patienten

Tabellen 5 und 6 zeigen die Prävalenz histologisch bestätigter, präinvasiver Läsionen für alle 1173 Patienten.

Insgesamt (Arm A und B) wurden bei 3,9% (n= 46) der Patienten präinvasive Läsionen (Dysplasie II/III und CIS) entdeckt. Die Prävalenz in Arm B (WLB) betrug 2,7% (n=16). Für Arm A (WLB + AFB) ergab sich eine Prävalenz von 5,1% (n= 30) (**Tabelle 6**). Eine Analyse nach Cochran-Mantel-Haenszel zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit der kombinierten Anwendung von WLB + AFB ($p=0,037$). Die Kombination von AFB und WLB detektierte somit in einer Risikopopulation doppelt so viele Fälle mit präinvasiven Läsionen als die alleinige WLB [RR=1,9; 95% CI (1.03 - 3.38)]. Weitere Analysen zeigten, daß in allen Risikogruppen eine Tendenz der Überlegenheit von Arm A gegenüber Arm B zu erkennen war (Homogenitätstest, $p=0,62$). Die Erkennungsraten waren entsprechend um den Faktor 1,36; 2,45 bzw. 2,78 erhöht. Eine statistische Signifikanz fand sich jedoch nur in der Risikogruppe II

(radiologischer oder klinischer Karzinomverdacht). Die höchste Prävalenz fand sich bei Patienten mit positiver Sputumzytologie bei unauffälligem Röntgenbefund (Risikogruppe III). In der Risikogruppe IV ließen sich keine präinvasiven Läsionen nachweisen. Die Prävalenz von Patienten mit Dysplasien II/III betrug 2,1% (n=12) in Arm B und 4,2% (n=25) in Arm A. Die Prävalenz von Patienten mit CIS betrug 0,7% (n=4) in Arm B und 0,9% (n=5) in Arm A. Die kombinierte Anwendung von WLB + AFB verbesserte die Detektionsrate für Dysplasien II/III um den Faktor 2,1 [95% CI (1,05 – 4,07); p=0,03]. Für CIS verbesserte sich die Detektionsrate um den Faktor 1,24 [95% CI (0,34 – 4,59); p=0,75].

Tabelle 5. Prävalenz von Patienten mit Dysplasie II/III und CIS bei 1.173 Patienten (Auswertung bezogen auf Patienten).

Randomisierung	Dysplasie II/III	CIS
WLB (n=584)	12 (2,1%)	4 (0,7%)
WLB + AFB (n=589)	25 (4,2%)	5 (0,9%)
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	2,1 [1,05; 4,07]	1,24 [0,34; 4,59]
p-Wert	0,03	0,75

Tabelle 6. Gesamtprävalenz Patienten mit präinvasiven Läsionen, stratifiziert nach Risikogruppen. Absolute (n) und relative Häufigkeiten (%), Relative Risiken und 95% Konfidenzintervalle.

Risikogruppen*	Arm	% (n)	Relatives Risiko (RR) 95% Konfidenzintervalle p-Wert
Gesamt	WLB+AFB (n=589)	5.1% (30)	1.86* [1.03; 3.38] p=0.037**
	WLB (n=584)	2.7% (16)	
I	WLB+AFB (n=178)	6.7% (12)	1.36 [0.59; 3.14] p=0.475
	WLB (n=181)	5.0% (9)	
II	WLB+AFB (n=328)	4.6% (15)	2.45 [0.96; 6.25] p=0.051
	WLB (n=322)	1.9% (6)	
III	WLB+AFB (n=27)	11.1% (3)	2.78 [0.31; 24.99] p=0.336
	WLB (n=25)	4.0% (1)	
IV	WLB+AFB (n=56)	0% (0)	.
	WLB (n=56)	0% (0)	

*Allgemeines Relatives Risiko, angepasst für die Risikogruppen; Breslow-Day Test für die Homogenität der Odds Ratio; Chi-Square=0.99; df=2, p=0.62

**Cochran-Mantel-Haenszel Test Statistik

3.1.2 Prävalenz - Biopsien

Tabelle 7a zeigt die Prävalenz präinvasiver Läsionen für alle 2907 auswertbaren Biopsien. Insgesamt wurden bei 1,8% der Biopsien präinvasive Läsionen entdeckt. Die Prävalenz erhöhte sich in Arm A gegenüber Arm B um den Faktor 1,6. Die Prävalenz von Dysplasien II/III in Arm A erhöhte sich um den Faktor 1,7. Für CIS erhöhte sie sich um den Faktor 1,3. In Arm A betrug die Anzahl visuell positiver Biopsien 651, in Arm B 525. Die entsprechende Anzahl visuell negativer Biopsien (Kontrollbiopsien) betrug 880 in Arm A und 851 in Arm B. 14 Dysplasien II/III und CIS wurden lediglich durch Randombiopsien entdeckt (6 in Arm A und 8 in Arm B). Würde man die Kontrollbiopsien von der statistischen Evaluation ausschliessen, würde die Prävalenz präinvasiver Läsionen 2,1% in Arm B und 4,3% in Arm A betragen [RR=2,1; 95% CI (1,05 – 4,04); p=0,036] (**Tabelle 7b**).

Randomisierung	Anzahl Biopsien (n)	Dysplasie II/III	CIS	Gesamt
Arm B (WLB)	1.376	14 (1,0%)	5 (0,4%)	19 (1,4%)
Arm A (WLB+AFB)	1.531	27 (1,8%)	7 (0,5%)	34 (2,2%)
Gesamt (Arm A + Arm B)	2.907	41 (1,4%)	12 (0,4%)	53 (1,8%)
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall		1,73 [0,92; 3,26]	1,26 [0,42; 3,75]	1,61 [0,93; 2,79]

Randomisierung	Anzahl Biopsien (n)	Dysplasie II/III und CIS
Arm B (WLB)	525	11 (2,1%)
Arm A (WLB+AFB)	651	28 (4,3%)
Gesamt (Arm A + Arm B)	1176	39 (3,3%)

3.2 Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert

Abbildung 11 zeigt die Biopsie-basierte Sensitivität der WLB und WLB + AFB bezüglich der Detektion von Dysplasien II/III und CIS. Die Sensitivität betrug 82,3% [95% CI (69,5 – 95,1)] in Arm A, in Arm B betrug sie 57,9% [95% CI (35,7 – 80,1)]. Die Sensitivität verbessert sich somit durch die Hinzunahme von AFB um den Faktor 1,42 [95% CI (0,94 – 2,15); p=0,054]. Der positive prädiktive Wert (PPV) betrug 4,3% in Arm A und 2,1% in Arm B (p= 0,036).

Abbildung 12 zeigt die Biopsie-basierte Spezifität der WLB und WLB + AFB bezüglich der Detektion von Dysplasien II/III und CIS. Die Spezifität betrug 62,1% [95% CI (59,5 – 64,7)] in Arm B und 58,4% in Arm A [95% CI (55,8 – 60,9)]. Dies entspricht einer Verminderung der Spezifität um den Faktor 0,94 [95% CI (0,89 – 0,99); p= 0,04], verursacht durch die Hinzunahme von AFB.

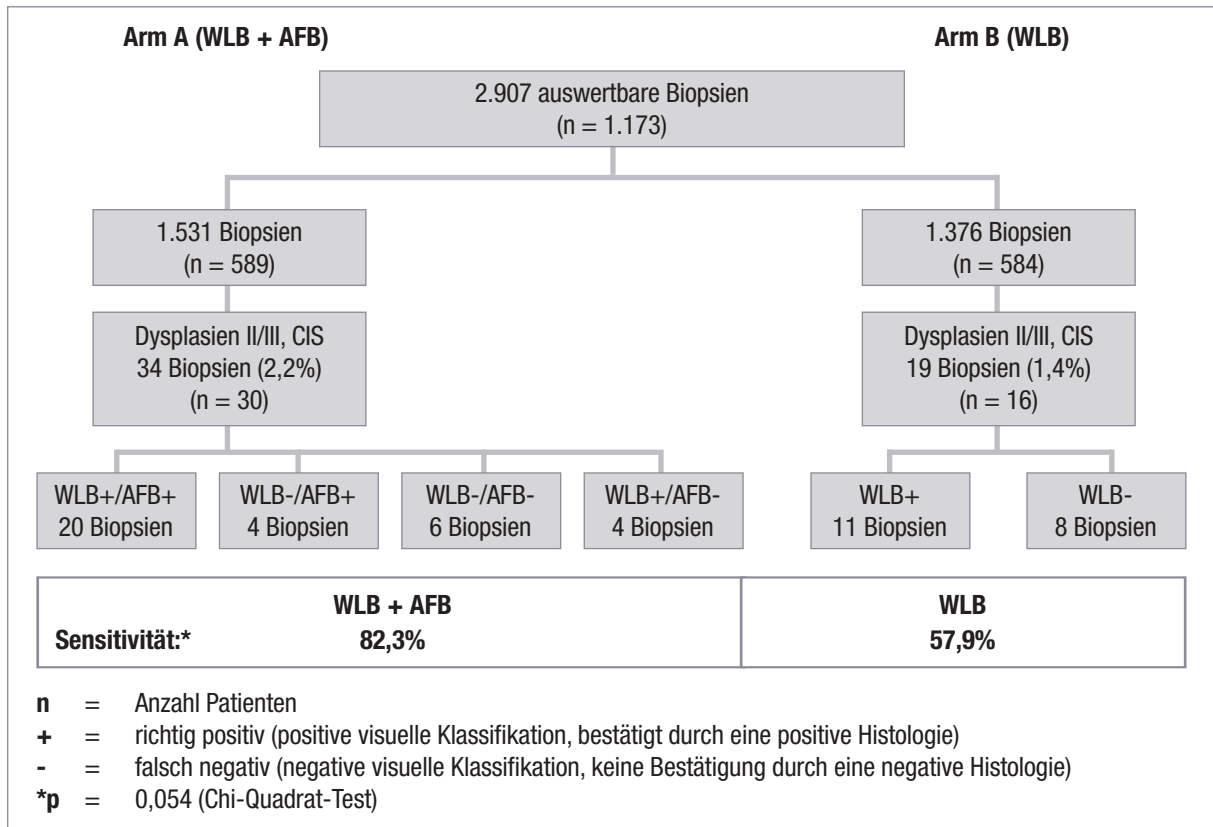


Abbildung 11 Sensitivität von WLB + AFB und alleiniger WLB für Dysplasien II/III und CIS

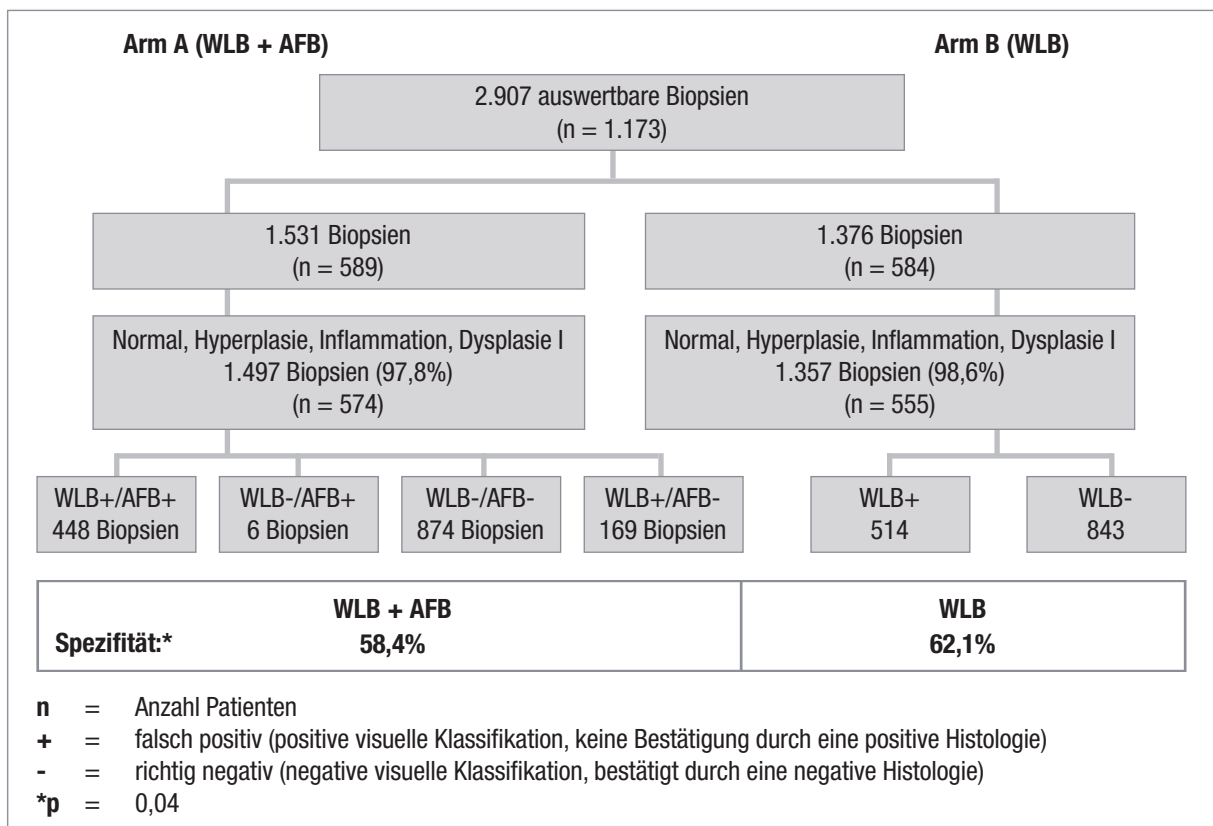


Abbildung 12 Spezifität von WLB + AFB und alleiniger WLB für Dysplasien II/III und CIS

3.3 Klinisch-endoskopische Beispiele

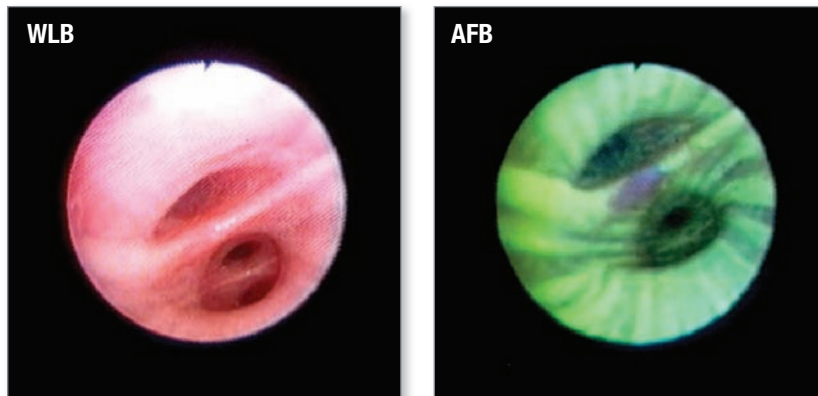


Abbildung 13/a Dysplasie II im Unterlappenbronchus S8/9-Karina rechts

- 72-jähriger Patient, neu aufgetretene Hämoptysen, Raucheranamnese 60 packyears.
- Weisslichtbronchoskopisch unauffällige S8/9-Karina. Im AFB-Modus umschriebene bläuliche Verfärbung.
- Histologie: Dysplasie II.

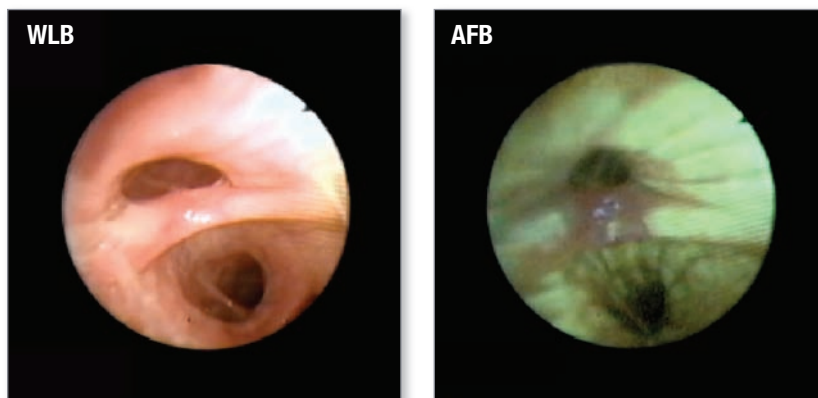


Abbildung 13/b Carcinoma in situ an der Mittellappenkarina rechts, Zweitbefund (1996)

- 75-jähriger Patient, chronischer Husten, Raucheranamnese 83 packyears, Z.n. Oberlappenresektion links bei Lungenkarzinom 1990, COPD III.
- Bronchoskopie im Rahmen der verlängerten Tumornachsorge und zur Abklärung des chronischen Hustens.
- Weisslichtbronchoskopisch diskrete Rötung auf der Mittellappenkarina, fluoreszenzoptisch deutlich abgrenzbare bräunlich-bläuliche Verfärbung.
- Histologie: Carcinoma in situ.
- Verlauf: Photodynamische Behandlung. 3 Jahre später Lokalrezidiv, deshalb Mittellappen und S6-Resektion mit Bronchusmanschette (Histologie: invasives Karzinom in der Mittellappenkarina und synchrones Karzinom im Oberlappen).

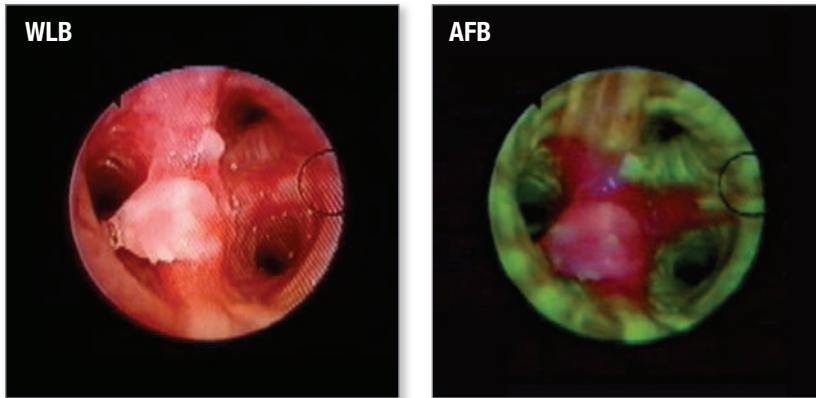


Abbildung 13/c Frühes, oberflächlich-wachsendes Plattenepithel-Karzinom an der Oberlappentrifurkation links

- 64-jähriger Patient, Hämoptysen, Raucheranamnese von 48 packyears, COPD II.
- Weisslichtbronchoskopisch sichtbare karzinomatöse Veränderung an der Oberlappentrifurkation links.
Im AFB-Modus deutlich abgrenzbare Tumorgrenzen, die über die weisslichtbronchoskopisch sichtbare Infiltration hinausgehen.
- Histologie: frühes, oberflächlich-wachsendes Plattenepithel-Karzinom.
- Es erfolgte eine PDT.

4. Diskussion

4.1 Prognose des Lungenkarzinoms

Die Prognose für Patienten mit Lungenkarzinom ist extrem schlecht. In Deutschland ist dieses Karzinom jährlich für den Tod von ca. 37.000 Menschen verantwortlich, weltweit sind es etwa 1,3 Millionen [37]. Zum Vergleich - im Straßenverkehr sterben in der Bundesrepublik jährlich ungefähr 7000 Menschen. Trotz aller Bemühungen in der Diagnostik und Therapie beträgt die 5-JÜR aller Stadien im Durchschnitt weiterhin nur 13-15% [2]. Hauptursache hierfür ist, dass die meisten Tumore erst in späten Stadien entdeckt werden, wenn nur noch palliative Therapieansätze möglich sind. Im Stadium IV liegt die 5-JÜR bei nur 1%, im Stadium IA (nach operativer Therapie) dagegen bei >65% [91]. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit einer Früherkennung und frühzeitigen Therapie des Lungenkarzinoms. Wird die Diagnose zum Zeitpunkt eines intraepithelialen, präinvasiven Stadiums gestellt, führen operative oder wenig invasive endoskopische Behandlungsverfahren (Lasertherapie, Kryotherapie, photodynamische Therapie, Brachytherapie) zu kurativen Langzeitergebnissen von >90% [31, 59, 82, 88, 127].

Da zu erwarten ist, dass auch in Zukunft > 20% der Bevölkerung rauchen, wird der Lungenkrebs auch längerfristig ein führendes Problem der Onkologie darstellen [13, 96]. Zudem haben auch ehemalige Raucher ein dauerhaft erhöhtes Krebsrisiko, da die Inzidenz an Lungenkarzinomen nach Aufgabe des Rauchens nur langsam sinkt und das Risikoniveau eines Nierauchers nicht mehr erreicht wird. Fast die Hälfte der neu diagnostizierten Lungenkrebsfälle stammt aus der Risikogruppe der Ex-Raucher [157].

4.2 Grenzen der Weisslichtbronchoskopie – verbesserte Diagnostik durch die Autofluoreszenzbronchoskopie

Die Entstehung intraepithelialer, präinvasiver Neoplasien beginnt auf molekularer Ebene, wobei es zunächst zu genetischen Veränderungen kommt, die lichtmikroskopisch nicht sichtbar sind. Es folgen atypische Proliferationen, die morphologisch fassbar sind und nukleäre und zytologische Alterationen im Sinne von Dysplasien oder von Carcinomata in situ aufweisen. Diese Stadien sind lichtmikroskopisch im Biopsat bzw. Resektat diagnostizierbar.

Im Durchschnitt sind flache, sich oberflächlich ausbreitende Läsionen ≤ 5 mm in der WLB nicht oder kaum mehr detektierbar. Polypoide Läsionen hingegen führen bereits ab circa 2 mm zu Veränderungen der bronchialen Mukosa, die konventionell bronchoskopisch sichtbar sein können [61,93]. Lam et al. bestimmten bei 19 Patienten die Oberflächenausdehnung von 28 Dysplasien I, 9 Dysplasien II/III und 1 CIS. 55% der Befunde waren $<1,5$ mm, 45% hatten eine Größe von 1,5 – 3 mm [73]. Nach Untersuchungen japanischer Autoren weist das CIS in 75% ein oberflächliches Wachstum im Schleimhautniveau auf, nur in 25% findet man ein polypoides, intraluminales Wachstum. Das jeweilige Wachstumsverhalten bzw. die endoskopisch sichtbaren Veränderungen werden von einigen Autoren in 'obvious changes' bzw 'subtle changes' unterteilt [61, 93] (**Tabelle 8**).

Tabelle 8. Endoskopisch sichtbare Veränderungen im Bronchialsystem bei Dysplasien und Carcinomata in situ	
Obvious Changes	Subtle Changes
Polypoide Läsion	Verbreiterte Bifurkation
Noduläre Läsion	Verdickte Schleimhaut
Deutliche Unregelmässigkeit	Leichte Unregelmässigkeit
Fokale Verdickung	Diskrete Rauigkeit
Stenose	Glanzverlust
Verstärkte Vaskularisation	Gerötete Schleimhaut
Verbreiterte Longitudinalfalten	Angedeutete Stenose

Das überwiegend oberflächliche Wachstumsmuster ist ein Grund für die relativ geringe Sensitivität der WLB für prä- bzw. frühmaligne Veränderungen. Die Sensitivität für diese Befunde liegt in älteren Untersuchungen bei 9 – 30% [72, 171], in neueren Studien bei 51 - 85% [56, 123]. Hinzu kommt, dass unspezifisch-entzündliche Veränderungen der Schleimhaut mit erhöhter Durchblutung und Verdickung häufig sind, insbesondere bei Rauchern. Dies verschlechtert auch die Spezifität der WLB [114]. In einer Studie von Sato beispielsweise waren nur 14% der Biopsien aus makroskopisch veränderten Arealen positiv im Sinne (prä-)maligner Befunde, während 86% der Biopsien histologisch unspezifisch-entzündliche Veränderungen zeigten [123].

Zwei ältere Studien machen deutlich, dass mit der alleinigen Anwendung der WLB keine

entscheidenden diagnostischen Fortschritte mehr erzielt werden konnten. 1983 führten Cortese et al. eine Studie an Patienten mit okkulten Lungenkarzinomen durch und kamen zu dem Ergebnis, dass bei 31,5% der Patienten mehr als eine Bronchoskopie erforderlich war, um die vermutete Läsion zu lokalisieren. [15]. Eine weitere Studie von Bechtel et al. zehn Jahre später ergab, dass bei 39% der Patienten mehr als eine Bronchoskopie notwendig war, um den Ursprungsort der sputumzytologisch gefundenen Krebszellen zu ermitteln [7]. Bei diesen okkulten malignen Veränderungen handelte es sich in 33% bzw. 14% um ein Carcinoma in situ und bei 67% bzw. 86% um invasives Wachstum. Auch Sato et. al benötigten bei 32% der Patienten mehr als drei Bronchoskopien, um ein okkultes Karzinom zu lokalisieren [122].

Um die Sensitivität der bronchoskopischen Untersuchung für die Detektion und Lokalisation prä- bzw. frühmaligner Befunde zu verbessern, wurde Anfang der 90er Jahre die Autofluoreszenzbronchoskopie entwickelt. Ihr Einsatz führt nach bisherigen Studien zu einer verbesserten Detektionsrate früher Malignität.

4.2.1 Historische Entwicklung in der Fluoreszenzdiagnostik

Seit langem ist bekannt, dass Gewebe die Fähigkeit besitzt zu fluoreszieren, wenn es mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt wird. Die ersten Anfänge wurden in den 30er und 40er Jahren des 20. Jahrhunderts gemacht, als man versuchte, mithilfe von Wood-Licht in Biopsien aus Gastrointestinaltrakt, Mamma und Haut Tumorgewebe von normalem Gewebe zu differenzieren [45, 147]. Das Problem lag darin, dass die Farbe des fluoreszierenden Lichtes sehr unterschiedlich und die Lichtintensität oft zu gering war um sie mit bloßem Auge zu erkennen. Deshalb wurden zunächst Stoffe gesucht, die speziell in Tumorgewebe angereichert werden und unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht zu identifizieren sind [112]. Einer dieser Stoffe ist ein Derivat des Hämatoporphyrins (HpD) [78]. Im Rahmen der Hämbiosynthese führt diese Substanz zur Bildung von Protoporphyrin IX. Dieses fluoresziert nach Anregung durch blaues Licht rot und ermöglicht so eine optische Diskriminierung von Tumor- und Normalgewebe. HpD wird derzeit therapeutisch im Rahmen photodynamischer Verfahren verwendet.

Die medikamenten-induzierte Fluoreszenz hat im klinischen Einsatz mehrere Nachteile. Die Substanz muss Stunden vor der Bronchoskopie verabreicht werden, ist also diagnostisch nicht spontan einsetzbar [50]. Darüber hinaus führen Photosensitizer zu einer ausgeprägten

Photosensibilisierung der Haut. Das bedeutet, dass die Patienten nach Applikation dieser Substanzen bis zu mehrere Wochen vor intensiver Lichtbestrahlung (auch Tageslicht) geschützt werden müssen [22, 138]. Die diagnostische Bedeutung der medikamenten-induzierten Fluoreszenz ist daher für den klinischen Einsatz gering. Neuere Substanzen wie z.B. die Deltaaminolaevulinsäure (ALA) oder Phthalozyanine weisen eine geringere Hautphotosensibilisierung auf, sind aber für den klinischen Einsatz derzeit nicht zugelassen. In Pilotstudien wurde ALA auf inhalativer Basis eingesetzt, um systemische Wirkungen zu vermeiden. Jedoch zeigte sich nur eine geringe Reproduzierbarkeit der Darstellung (prä-)maligner Läsionen, da der Uptake der Substanz in die Schleimhaut sehr inhomogen war [50, 110, 137].

Aufgrund der genannten Nachteile der medikamenten-induzierten Fluoreszenz wurde in den letzten Jahren die Entwicklung der Autofluoreszenzbronchoskopie forciert.

Die Autofluoreszenzdiagnostik nutzt die spontane Eigenfluoreszenz von Gewebe, ohne dass Fremdsubstanzen eingesetzt werden müssen. Das Prinzip der AFB beruht darauf, dass Einstrahlung von blauem Licht im Gewebe Fluoreszenzlicht induziert, das aus einem roten und grünen Anteil besteht und durch unterschiedliches Transmissions- bzw. Emissionsverhalten eine Diskriminierung von Tumor- und Normalgewebe ermöglicht [52]. Durch die Weiterentwicklung im Bereich bildverstärkender Kameras und digitaler Bildgebung ist es möglich geworden, auch relativ schwache Lichtintensitäten des emittierten Fluoreszenzlichtes visuell sichtbar zu machen (im Detail s. Methodik 2.1.).

4.2.2 Autofluoreszenzbronchoskopie - Systeme

Das Prinzip der Autofluoreszenz wurde bisher in drei verschiedenen Systemen für die klinische Anwendung technisch umgesetzt. Zunächst wurde das LIFE-System (Laser Induced Fluorescence Endoscopy - System) von S. Lam in Zusammenarbeit mit der Firma Xillix Technologies Corporation, Vancouver entwickelt. Später folgten das SAFE 1000-System der Firma Pentax, Tokyo und das D-Light AF System der Firma Karl Storz, Tuttlingen.

Fast alle heute vorliegenden klinischen Daten zur AFB wurden mit dem LIFE-System erhoben. Dieses arbeitet mit einer bildverstärkenden Kamera und erzeugt mithilfe eines Computers ein *Pseudofarbenbild* aus den Wellenlängen des emittierten Fluoreszenzlichtes. Ein Nachteil der Pseudofarbendarstellung ist, dass die strukturelle Plastizität vermindert

wird und dass Artefakte, wie sie z.B. durch Einblutungen entstehen, schlechter erkannt werden bzw. nur ungenügend differenzierbar sind. Ausserdem ist die Bedienung des Systems unhandlich, da die grosse und schwere Bildverstärkerkamera an einem Schwenkarm mitbewegt werden muss. Insgesamt führen diese Punkte zu einer Störung der Messdaten und einer herabgesetzten Spezifität.

Das Pentax-System beruht auf der Darstellung von grünem Fluoreszenzlicht, dessen Lichtintensität über prämaligen Arealen vermindert ist (*Einfarbenbild*). Bei dieser Darstellung ist die Diskriminierung von normalem und verändertem Gewebe gegenüber einem Zweifarbenbild erschwert, da sich Veränderungen nicht so deutlich durch eine Verfärbung von der Umgebung abheben.

Das D-Light AF System, das in der Europäischen Multicenterstudie verwendet wurde, arbeitet mit optischen Filtern, die sich direkt im Okular des Bronchoskops befinden und detektiert die emittierten Farben rot und grün (*Zweifarbennbild*). Damit ist es möglich, Störfaktoren relativ gering zu halten. Dadurch, dass der Filter im Autofluoreszenzmodus einen kleinen Anteil des reflektierten blauen Lichtes passieren lässt, verbessert sich die Plastizität und der Kontrast wird schärfer. Läsionen heben sich durch die farblich veränderte Darstellung bräunlich-bläulich von grünem Normalgewebe ab.

Es gibt keine prospektiven Studien, die alle drei Systeme miteinander vergleichen. Darüber hinaus wurden alle bisherigen Autofluoreszenzstudien mit konventionellen Lichtfaserbronchoskopen durchgeführt, die im klinischen Alltag seit einigen Jahren zunehmend durch Chip-Weisslichtbronchoskope ersetzt werden, die eine wesentlich bessere optische Auflösung von Feinstrukturen ermöglichen [85, 129]. Es ist anzunehmen, dass durch die Verwendung dieser Chipbronchoskope die bisher gefundene Überlegenheit der Autofluoreszenz- gegenüber der Weisslichtbronchoskopie zumindest teilweise vermindert wird. Diese Einschätzung wird durch eine aktuelle Untersuchung von Chhaged et al. bestätigt, der beim Einsatz von Chipbronchoskopen eine Sensitivität von 72% für die Weisslichtbronchoskopie erreichte, die durch den Einsatz der Autofluoreszenz nur noch um den Faktor 1,33 gesteigert werden konnte [14].

Um die Vorteile der Chipbronchoskopie auch für die Fluoreszenzdiagnostik zu nutzen, wurde kürzlich von der Firma Pentax ein Autofluoreszenzsystem auf Chip-Basis entwickelt. Dieses SAFE-Pentax 3000 genannte System befindet sich derzeit in der Anfangsphase der klinischen Erprobung [169].

4.3 Autofluoreszenzbronchoskopie – Studienlage

Seit ihrer Einführung 1993 wurde die Autofluoreszenzbronchoskopie in 18 klinischen Studien evaluiert und die Ergebnisse publiziert. Eine vergleichende Übersicht zu den Studien findet sich in **Tabelle 9** [47, 49, 56, 62, 66, 67, 69, 70, 72, 87, 90, 123, 128, 163, 165, 167, 168, 173].

Die Ergebnisse dieser Studien differieren jedoch erheblich und sind nur schwer vergleichbar. Dies betrifft sowohl die Prävalenz prämaligener Veränderungen als auch die diagnostische Sensitivität und Spezifität. So lag der gefundene diagnostische Zugewinn der AFB gegenüber der WLB in 16 Studien zwischen 1,1 [12] und 6,3 [72], während Autoren einer anderer Arbeitsgruppen überhaupt keine diagnostische Verbesserung durch die AFB erkennen konnten [66, 87].

Die Ursachen für diese Diskrepanzen sind überwiegend methodisch bedingt und betreffen unter anderem konzeptionelle Voraussetzungen. Das Design der publizierten Studien ist durchgehend einarmig, die Fallzahlen sind zu klein, die Auswahl der Kollektive ist inhomogen. Ausserdem lassen nicht alle Auswertungen eine einheitliche Differenzierung der Befunde in Dysplasie II/III und CIS zu.

Tabelle 9. Prävalenz von Dysplasien II/III und CIS, Sensitivität und Spezifität der WLB und von WLB+AFB in der Literatur

	Pat. (n)	Biop. (n)	Einschlusskriterien Anzahl Pat. (%)	Prävalenz Dyspl. II/III, CIS Anzahl Pat. (%)	Prävalenz Dyspl. II/III Anzahl Pat. (%)	Prävalenz CIS Anzahl Biopsien (%)	Sensitivität Dyspl. II+III/CIS WLB/WLB+AFB (%)	Spezifität Dyspl. II+III/CIS WLB/WLB+AFB (%)
Lam '93 [69]	94	328	LC 56 R 44	kA	14,6	8,8	48,4 / 72,5	94,0 / 94,0
Lam '94 [70]	223	451	LC 45 postop. LC 21 HNO-CA 4 R 30	kA	17,3	7,8	Dyspl. II/III = 38,5 / 73,1 CIS = 40 / 91,4	Dyspl. II+III/CIS = 91,1 / 86,7
Yokomise '97 [173]	30	51	LC (kA) postop. LC (kA) Zyt (kA)	13,3	7,8 (inkl. Dyspl.I)	kA	65 / 90 (Dyspl. und CA)	71 / 77 (Dyspl. und CA)
Lam '98 [72]	173	700	LC (kA) postop. LC (kA) Zyt kA	kA	13,2	1,3	8,8 / 55,9	NPV = 0,84 / 0,89 PPV 0,14/0,23
Kurie '98 [66]	38	245	postop. LC/HNO-CA (kA) R (kA)	0	0	0		
Venmans '98 [163]	33	139	LC (kA) Postop. LC/HNO-CA (kA)	kA	5,0	1,4	78 / 100	88 / 60
Khanavkar '98 [62]	165	162	LC (kA) postop. LC (kA) bekannte Dyspl., Zyt. (kA) R (kA) Inhal. Karzinogene (kA)	kA	6,2	21	31,8 / 86,4	75,4 / 31,4
Vermeylen '99 [168]	34	142	LC (kA) R (kA)	kA	7,0	4,2	25 / 93	kA
Horvath '99 [49]*	56	146	Uranium Bergbau 100 (kA) R 50 (kA) Nieraucher 50 (kA)	kA	3,4	0	0 / 100	
Kakihana '99 [56]*	72	147	LC 59 (kA) R 19 (kA) Cyt 22 (kA)	30,6	34,7 (inkl. Dyspl.I)	0	51 / 88 (inkl. Dyspl.I)	54 / 56 (inkl. Dyspl.I)
Venmans '00 [165]	114	790	LC (kA)	12,0	3,0	0,13	53/84	kA
Kusunoki '00 [67]	65	216	LC 32 postop LC 23 Zyt 40 sonstige 5 (kA)	kA	34,7	4,0	64 / 88	kA
Shibuya '01 [128]	64	212	Zyt, Hämoptysis (kA)	40,6	19,8	1,4	68/91	56,8/31,5
Sato '01 [123]	50	123	Zyt (kA)	80,0	31,7 (incl. Dyspl.I)	kA	85 / 94	36,4 / 38,2
Venmans '01 [167]	24	199	LC (kA) Postop. LC (kA)	25,0	7,0	kA	21 / 57	kA
Hirsch '01 [47]	55	391	LC (kA) R (kA) Zyt (kA)	52,7	18,9	0,03	21,9 / 68,8	78,3 / 69,6
Miyazu '01 [87]	54	67	LC (kA) Zyt (kA) post PDT (kA)	1,0	1,0	1,0	kA	kA
Moro-Sibilot '01 [90]	244	354	postop. LC/HNO-CA (kA) R (kA)	4,0	11,0 (inkl. CIS)	5,4	35,7 / 85,7	WLB kA WLB+AFB 55
LC	=	bekanntes Lungenkarzinom						
postop. LC/HNO -CA	=	postoperatives Follow-up von Lungenkarzinom/HNO-Karzinom						
R	=	Raucher oder ehemalige Raucher						
Zyt	=	positiver Sputumbefund						
kA	=	keine Prozentangabe						
PDT	=	Photodynamische Therapie						
* Pentax-System "SAFE" 1000"								

4.4 Die Europäische Multicenterstudie

Um die offenen Fragen zu klären und die klinische Wertigkeit der AFB zu evaluieren wurde im Rahmen einer europäischen Arbeitsgemeinschaft eine neue Studie mit verändertem Design konzipiert. Diese Studie ist die erste randomisierte, zweiarmige Multicenterstudie, die prospektiv den alleinigen Einsatz der WLB mit der Kombination von WLB + AFB zur Detektion von Dysplasie II/III und CIS bei statistisch gesicherter Kollektivgröße vergleicht. Darüberhinaus wurden Raucher ab 40 Jahre (mindestens 20 pack-years) in vier verschiedene Risikogruppen stratifiziert und entweder mit WLB + AFB (Arm A) oder nur mit WLB (Arm B) untersucht.

1173 Patienten wurden ausgewertet. Insgesamt (Arm A und B) wurden bei 3,9% der Patienten präinvasive Läsionen entdeckt. In Arm B betrug die Prävalenz präinvasiver Läsionen 2,7%, in Arm A 5,1% ($p=0,037$). Die Sensitivität bezogen auf die Biopsien betrug 57,9% für die alleinige WLB und 82,3% für die Kombination von AFB + WLB. Dies entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,42. Die Spezifität betrug 62,1% für WLB und 58,4% für AFB + WLB. Dies entspricht einer Abnahme um den Faktor 0,94.

Damit war die kombinierte Anwendung von AFB + WLB der alleinigen Durchführung der WLB signifikant überlegen ($p=0,037$). Die Detektionsrate für Dysplasien II/III stieg signifikant um den Faktor 2,1 ($p=0,03$), für CIS um den Faktor 1,24 ($p=0,75$; nicht signifikant). Betrachtet man die einzelnen Risikogruppen zeigt sich, dass die Kombination AFB + WLB in der Risikogruppe II (radiologischer oder klinischer Karzinomverdacht) der alleinigen WLB signifikant überlegen war. In den Risikogruppen I (bekanntes Lungenkarzinom, Nachsorge eines therapierten Lungenkarzinoms) und III (okkultes Karzinom) führte die Kombination von AFB + WLB zu einem Zugewinn, der aber statistisch nicht signifikant war.

4.5 Diskussion der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

4.5.1 Der Einfluss unterschiedlicher Methodik auf die Studienergebnisse

4.5.1.1 Grösse der Patientenkollektive, Einschlusskriterien

Die Patientenkollektive der bisher publizierten Studien sind sehr unterschiedlich. Bei den meisten Autoren erfolgt keine Stratifikation nach Risikogruppen. Die Fallzahlen sind durchwegs klein und liegen zwischen 24 [167] und 244 Patienten [90]. Auch die Einschlusskriterien

unterscheiden sich erheblich und führen zu unterschiedlichen Kollektiven mit unterschiedlichen Risikobelastungen. Die Angaben über Packyears für die einzelnen Patienten bewegen sich zwischen 0 (Nieraucher) [69] und bis zu >140 [67]. Das Alter der Patienten lag zwischen 13 Jahren [165] und 87 Jahren [72]. Die Einschlusskriterien umfassten teilweise mehrere klinische Befunde (Röntgen-Thorax mit Malignitätsverdacht, positive Sputumzytologie, COPD, Z.n. operativer Therapie eines Lungenkarzinoms), teilweise wurden nur Probanden mit positivem Sputumbefund [123] rekrutiert. Auch die Auswertung der gefundenen Läsionen wurde unterschiedlich gehandhabt. Zum Beispiel schlossen einige Autoren Dysplasien I ein [49, 56, 66, 90, 123, 128, 173], während andere invasive Karzinome miterfassten [47, 67, 72, 90, 123, 173] und diese nicht gesondert darstellten. In einer Studie, in der die invasiven Karzinome gesondert erfasst bzw. dargestellt wurden, machten diese 79% der gefundenen Läsionen aus [173].

4.5.1.2 Histologische Beurteilung

Die histologische Befundung durch verschiedene Pathologen kann eine erhebliche Variabilität aufweisen und zu widersprüchlichen Ergebnissen führen [166].

Bei älteren Studien war die histopathologische Beurteilung der entnommenen Biopsien nicht standardisiert, da erst 1999 ein einheitliches Klassifikationssystem nach WHO/IASLC eingeführt wurde [160]. Entsprechend zeigte sich in einer neueren Studie von Nicholson et al., der das neue Klassifikationssystem zugrunde gelegt wurde, dass die inter- und intraindividuellen Abweichungen der Befunde durch die beurteilenden Pathologen gering waren [98]. Dies wurde jedoch in einer Studie von Venmans nicht bestätigt, der berichtete, dass die Klassifikation durch die Pathologen nur in 44% der Fälle übereinstimmte [166].

In unserer Studie waren alle beteiligten Pathologen Experten auf dem Gebiet der Lungenpathologie und trafen ihre Entscheidungen auf der Basis von WHO/IASLC. Alle Biopsien wurden zusätzlich durch einen Referenzpathologen bewertet.

4.5.1.3 Studiendesign

- Das Studiendesign der einzelnen Studien ist unterschiedlich.

Bei den bisher publizierten einarmigen Studien wurden alle Patienten zunächst mit Weisslicht untersucht. Die Befunde wurden vom Untersucher 'geistig registriert', in der Regel aber während der Untersuchung nicht schriftlich notiert. Anschliessend, d.h. im Rahmen der gleichen Untersuchung (und ohne Wechsel des Untersuchers bzw. des Bronchoskops) wurde vom WLB-Modus auf den AFB-Modus umgeschaltet und erneut

visuell beurteilt. Die Aufzeichnung der suspekten bzw. auffälligen Befunde erfolgte gemeinsam für die WLB und AFB erst nach Abschluss der Gesamtuntersuchung im Rahmen der allgemeinen schriftlichen Befunderhebung.

Bei diesem Vorgehen ist es leicht möglich, dass die vorhergehende Untersuchung des Patienten mit der WLB die visuelle Bewertung und damit die Ergebnisse der nachfolgenden AFB beeinflusst. Um diesen (möglichen) wechselseitigen Einfluss zu verifizieren, führten Hirsch et al. eine randomisierte Untersuchung durch, in der eine Patientengruppe primär mit WLB, eine andere Gruppe primär mit AFB untersucht wurde. Die Autoren fanden dabei keinen Unterschied. Allerdings war das untersuchte Patientenkollektiv mit 55 Patienten relativ klein [47].

Unser Studiendesign war zweiarmig, die Patienten wurden randomisiert. Dadurch wurde ein etwaiger methodischer Bias von vorneherein vermieden. Zwar lässt sich nicht ausschliessen, dass innerhalb von Arm B (WLB + AFB) auch eine Beeinflussung durch die vorangehende WLB stattfand, jedoch war ein unabhängiger Vergleich zwischen den Armen A und B grundsätzlich gewährleistet. Der Einsatz der WLB in beiden Studienarmen war zudem aus ethischen Gründen erforderlich. Es musste sichergestellt werden, dass der 'diagnostische Goldstandard' der WLB keinem Patienten vorenthalten wurde, da im Rahmen der Indikation zur Bronchoskopie auch allgemein klinische Fragestellungen zu beantworten waren.

- Bisherige Studien schliessen Biopsien aus tumornahen Arealen in die Bewertung ein. Da invasive Karzinome in ihren Randbereichen häufig Übergänge zu CIS und/oder Dysplasien aufweisen, erhöhen Biopsien aus Tumornähe die Prävalenz prämaligener Befunde, möglicherweise auch die Sensitivität der Untersuchung für diese Befunde. Will man die klinische Wertigkeit der AFB für die Erkennung prä- und frühmaligener Veränderungen objektiv erfassen, sollten folglich anhand 'isoliert-liegender' Läsionen aus nicht-tumornahen Arealen dargestellt werden, wieviele zusätzliche Befunde gegenüber der WLB mit Hilfe der AFB zusätzlich entdeckt werden. Aus diesem Grunde wurden in unserer Studie Biopsien, die aus Randbereichen von Tumoren (≤ 2 cm) stammten, nicht gewertet.
- Die planmässige Durchführung, Anzahl und Wertung von Randombiopsien beeinflussen die Studienergebnisse.

Eine Analyse der Studienergebnisse zeigt, dass beispielsweise in der Untersuchung

von Lam 33,1% [72], in unserer Untersuchung 30,4% der positiven Befunde aus Randbiopsien stammten. Dieser hohe Prozentsatz (‘zufällig’ entdeckter Befunde) überrascht zunächst. Er ist aber hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass Biopsien nicht nur aus visuell unauffälligen Arealen, sondern vor allem (im Rahmen weiterer klinischer Fragestellungen) aus unspezifisch-veränderten aber nicht primär als malignitätsverdächtig eingestuftem Bereichen entnommen wurden.

4.5.1.4 Verwendetes System

Auch eine signifikante Beeinflussung der Ergebnisse von Prävalenz, Sensitivität und Spezifität durch technische Faktoren ist möglich.

Die Systeme arbeiten z.B. mit unterschiedlicher farblicher Darstellung (Ein-, Zwei- und Pseudofarbenbild), wodurch sich unter anderem Unterschiede in Plastizität, Artefaktabgrenzung und Diskriminierung von Normalgewebe gegenüber verändertem Gewebe ergeben.

Bisher gibt es nur zwei Studien, die zum einen das LIFE-System mit Pentax-SAFE 1000, zum anderen das LIFE-System mit dem D-Light AF System vergleichen. In beiden Studien wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Systemen festgestellt, allerdings waren auch hier die Fallzahlen sehr gering, eine Blindrandomisierung fand nicht statt [109, 46].

4.5.2 Diskussion der gefundenen Ergebnisse

4.5.2.1 Prävalenz

Die niedrige Gesamtprävalenz präinvasiver Läsionen von 3,9% in unserer Studie liegt deutlich unter der Prävalenz der meisten früheren Studien, die über Häufigkeiten positiver Befunde von bis zu 80% berichten [123]. Die Unterschiede sind einerseits methodisch bedingt (z.B. Biopsieentnahme aus Tumornähe, möglicherweise auch Entnahme mehrerer Biopsien aus einem Areal), erklären sich aber andererseits vor allem durch unterschiedliche Patientenkollektive. Wir haben in unserer Studie eine Differenzierung in verschiedene Risikogruppen (I-IV) vorgenommen. Erwartungsgemäß fand sich die höchste Prävalenz mit 11,1% in der Risikogruppe III (positiver Sputumbefund), die allerdings auch die geringste Patientenzahl aufwies. Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein [47, 62, 90], die bei starken Rauchern mit auffälligen Sputumbefunden in bis zu 56% der Biopsien prä-maligne Befunde detektierten [56]. Sato et al. untersuchten ausschliesslich Patienten mit auffälligem Sputumbefund und fanden

Prävalenzen von 80% [123]. Seine Auswertung schloß allerdings auch Dysplasien I ein. Dagegen fanden Kurie und Mitarbeiter in ihrem Studienkollektiv keine Befunde mit Dysplasien II/III und CIS sondern nur Metaplasien und/oder Dysplasien I (3%). Allerdings waren ihre Probanden nur mit einer Raucheranamnese von 20 packyears als einzigem Risikofaktor belastet. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Autoren zeigen deutlich den Einfluß der jeweiligen Auswahl von Risikogruppen auf die Prävalenz prämaligener Läsionen. Die Bedeutung von Risikofaktoren unterstützt auch eine Studie von Moro-Sibilot et al., in der sich bei Rauchern Prävalenzen präinvasiver Läsionen von nur 1,4% fanden gegenüber 12,5% bei einem Patientenkollektiv, das an einem postoperativen Nachsorgeprogramm nach Lungenkarzinomresektion teilnahm [90].

Überraschenderweise fanden sich in unserer Untersuchung in der Risikogruppe IV (nachgewiesene COPD und/oder berufliche Exposition gegenüber Schwermetallen, kanzerogenen Substanzen, radioaktiver Strahlung) keine prämaligen Veränderungen. Die klinische Einstufung der COPD als Risikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms [108] konnten wir damit nicht bestätigen.

4.5.2.2 Sensitivität

Der in allen Studien verwendete Begriff der Sensitivität bezieht sich eigentlich auf die relative Sensitivität von WLB und AFB+WLB. Dieser Berechnung werden nur die gefundenen Läsionen (= 100%) zugrundegelegt. Die tatsächlich vorhandene Anzahl von Läsionen bleibt naturgemäß unbekannt und könnte letztlich nur autoptisch erfasst werden.

In unserer Studie beträgt die Sensitivität – bezogen auf die Biopsien – im Arm A (AFB + WLB) 82,3% und ist damit 1,4-fach höher als im Arm B (WLB) mit 57,9%. In bisherigen (einarmligen) Studien variieren die relativen Sensitivitäten beträchtlich. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass eine Verbesserung der Detektion durch die AFB direkt mit der Sensitivität der WLB korreliert. Der Zugewinn durch die AFB wird geringer, wenn die Qualität bzw. Sensitivität der WLB steigt. In einer Studie von Lam et al. betrug die Sensitivität der WLB nur 8,8%. Obwohl die Kombination von WLB + AFB auch 'nur' eine Sensitivität von 55,9% erreichte, erklärt der grosse Unterschied zwischen diesen Sensitivitäten den ausgeprägten Zugewinn der relativen Sensitivität der AFB gegenüber der WLB um den Faktor 6,3 [72].

Mit 57,9% ist die Sensitivität der alleinigen WLB in unserer Studie relativ hoch. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass nur sehr erfahrene Untersucher aus pneumologischen Zentren die Bronchoskopien durchführten, die kleine bronchiale Läsionen auch unter Weißlichtbedingungen

zu erkennen vermögen. Es ist anzunehmen, dass sich der diagnostische Zugewinn durch die AFB gegenüber der WLB in weniger spezialisierten Kliniken mit kleineren Untersuchungszahlen vergrössert, da die diagnostischen Möglichkeiten der WLB unter Umständen von weniger geübten Untersuchern nicht vollständig ausgeschöpft werden.

In einer grösseren Zahl von Studien wurde ein erheblicher Prozentsatz der prämaligen Befunde durch Randombiopsien entdeckt. In einer Studie von Lam waren dies 33% der insgesamt detektierten Läsionen [72]. Dadurch wird zunächst der Eindruck einer 'falsch hoch' eingeschätzten Sensitivität der AFB erweckt. Tatsächlich stammen diese Biopsien zwar aus visuell negativ eingestuften, aber doch auffälligen Arealen, wie Entzündungen, Granulationen, hyper- oder metaplastischen Veränderungen oder Dysplasien geringen Grades. In unserer Studie betrug die Anzahl visuell falsch negativ eingestufte Biopsien (d.h. aus Randombiopsien stammende positive Befunde) in Arm A nur 6/34 (=17,6%). Die Erklärung hierfür dürfte darin liegen, dass unser Studiendesign lediglich zwei visuelle Kategorien zuließ (auffällig/unauffällig), so dass der Untersucher gezwungen war eine 'eindeutige' Zuordnung visueller Befunde vorzunehmen, wobei visuell problematische 'Grenzfälle' prozentual häufiger als positiv bewertet wurden. Um die Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten wäre es sinnvoll, wenn diese Einteilung auch Grundlage zukünftiger Studien wäre.

In der klinischen Praxis werden, anders als im Rahmen von Studien, im allgemeinen keine Biopsien aus unauffälligen Arealen entnommen. Es ist daher von Interesse, die im Rahmen unserer Studie gefundene Sensitivität für prämalige Veränderungen ohne den Einfluss von Randombiopsien zu bestimmen. Nimmt man die Randombiopsien aus unserer Wertung heraus, ergibt sich eine Prävalenz von nur 1,8% für die kombinierte Anwendung von WLB+AFB (2,2% mit Randombiopsien). Für die alleinige Durchführung der WLB beträgt die Prävalenz ohne Randombiopsien nur 0,8% (1,4% mit Randombiopsien). Allerdings erhöht sich der diagnostische Zugewinn durch die AFB gegenüber der alleinigen WLB rein rechnerisch signifikant vom Faktor 1,6 auf 2,3. Damit verspricht die Anwendung in der klinischen Praxis einen grösseren diagnostischen Vorteil als die Anwendung der AFB unter Studienbedingungen zunächst vermuten lässt.

4.5.2.3 Spezifität

Ein erheblicher Nachteil der AFB ist die hohe Rate falsch positiver Ergebnisse. In einer Studie von Lam et al. ergab sich ein positiver prädiktiver Wert (PPV) der AFB von lediglich 23%.

Die Spezifität des kombinierten Einsatzes der WLB+AFB war in unserer Studie mit 58,4% signifikant niedriger als bei alleiniger WLB (62,1%). Trotzdem gehen wir nicht davon aus, dass diesem Unterschied grössere klinische Relevanz zukommt. Die erniedrigte Spezifität führt lediglich dazu, dass mehr Biopsien entnommen und damit zusätzliche Kosten verursacht werden. Vergleicht man die Sensitivität und Spezifität der AFB mit anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. dem Niedrigdosis-CT, der Mammographie oder den neuen Verfahren der Sputumzytologie, zeigen alle diese Früherkennungsverfahren zwar hohe Sensitivitäten, aber niedrigere Spezifitäten. Dies gilt auch für andere Methoden im Rahmen von Screeninguntersuchungen, wie z.B. dem Hämokkult oder dem Nachweis des Prostataspezifischen Antigens (PSA) [17, 126].

5. Ausblick

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich belegen, dass die AFB die Detektion von frühen Formen und Vorstufen zentraler Plattenepithelkarzinome gegenüber der konventionellen WLB signifikant verbessert.

Überblickt man die bisherige Literatur stellt man fest, dass einerseits die technische Entwicklung seit Einführung der Autofluoreszenz erhebliche Fortschritte gemacht hat (verschiedene Systeme, einfachere Handhabung, preiswerter), andererseits durch die Einführung der Chip-Bronchoskope mit hoher Bildauflösung in jüngster Zeit auch die Sensitivität der WLB verbessert wurde und damit der diagnostische Zugewinn geschrumpft ist. Die verbesserte Sensitivität der AFB bezieht sich fast ausschliesslich auf prämaligne Stadien der Karzinogenese. Ein signifikanter diagnostischer Zugewinn liess sich in unserer Studie nur für Dysplasien bestätigen. Für CIS fand sich zwar auch eine verbesserte Detektionsrate, sie war aber nicht signifikant. Es stellt sich daher die Frage, ob der klinische Einsatz der AFB künftig gerechtfertigt ist bzw. empfohlen werden kann.

5.1 Therapeutische Konsequenz

Bisher gibt es keine allgemein gültigen Therapiestandards für prämaligne, d.h. intraepithelial gelegene Läsionen, da das Wissen über deren Karzinogenese weiterhin sehr begrenzt ist [85, 146]. Sputumzytologische Studien haben gezeigt, dass ca. 11% der Dysplasien II und 19-46% der Dysplasien III in ein invasives Karzinom übergehen [6, 33, 117]. Bei 6,1% von Dysplasien I fand Bota eine Progression, allerdings nur bei Patienten, die zusätzlich an anderer Stelle eine Dysplasie III aufwiesen [11]. Vor allem die Datenlage zu Übergängen von CIS zu invasiven Karzinomen ist sehr dünn, da Patienten, die ein CIS aufweisen in der Regel therapiert werden und es aus ethischen Aspekten kaum vertretbar ist, eine Studie zum Spontanverlauf dieser Läsionen durchzuführen. Aufgrund der Dysplasie-CIS-Karzinom-Sequenz liegt jedoch die Vermutung nahe, dass der Anteil von CIS-Befunden, die invasiv werden, den der Dysplasien übersteigt. Es wäre wichtig hierüber mehr Wissen zu erlangen, um evidenzbasierte klinische Entscheidungen zur Therapie dieser Läsionen treffen zu können.

Die AFB ist besonders geeignet, diese wissenschaftlichen Fragestellungen zu beantworten und detaillierteres Wissen zur Karzinogenese von Lungenkarzinomen zu erlangen. Sie ist die einzige Methode, diese Läsionen bei einer grösseren Probandenzahl zu detektieren, biopsierte Stellen erneut zu lokalisieren und gezielt zu biopsieren. Nur so ist es möglich, Verlaufskontrollen durchzuführen und die Karzinogenese im zeitlichen Verlauf zu analysieren.

Einige Daten zum Verlauf von CIS finden sich in einer Studie von Venmans et al. 3 Monate nach der Diagnose eines CIS-Befundes wiesen 11% der Läsionen eine Progression auf. Zum Zeitpunkt ≥ 6 Monate nach Diagnose fand sich bereits bei 56% der CIS-Befunde eine Progression [164]. Allerdings war das Patientenkollektiv dieser Studie sehr klein (9 Patienten mit CIS). In einer weiteren Studie von Thiberville [151], die nur ein dreimonatiges Follow-up beinhaltete, fand sich in 22% der bioptischen Kontrollen eine Progression von CIS. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass mit zunehmender Zeit mit höheren Progressionsraten zu rechnen ist. In der Studie von Venmans et al. zeigte sich auch, dass Patienten mit bestehenden Läsionen generell ein hohes Risiko hatten, bronchiale Neoplasien zu entwickeln, da sich bei 44% der Patienten weitere Läsionen fanden. Diese Beobachtung stützt die These der *'field cancerisation'* welche besagt, dass bei Exposition gegenüber einem Karzinogen multizentrische, voneinander unabhängige, neoplastische Läsionen entstehen können [132]. Aufgrund der Ergebnisse unserer und aller bisher publizierten Studien erscheint es gerechtfertigt, den Vorschlägen von Venmans und Bota zu folgen, die in ihren Studien Dysplasien III bei einer dreimonatigen Persistenz, CIS hingegen unverzüglich nach Diagnosestellung therapieren [11, 164].

Die Wirksamkeit einer kurativen Behandlung prä- oder frühmaligner Läsionen (Dysplasie III, CIS, mikroinvasives Karzinom) durch interventionelle bronchoskopische Verfahren ist in mehreren Studien untersucht. Am besten belegt ist der Behandlungserfolg der Photodynamischen Therapie (PDT), die in einer Studie von Kato et al. zu kurativen Ergebnissen von 100% führte [61]. Nach einer neueren Publikation von Freitag et al. eignet sich die Kombination von PDT und Brachytherapie auch für frühe Formen invasiver Karzinome [31]. Seitens französischer Autoren wird vor allem die Kryotherapie favorisiert, die einfach anzuwenden und besonders kosteneffektiv ist [19]. Auch thermische Verfahren wie Nd-YAG-Laser, Argonbeamer und Elektrokoagulation sind effiziente und etablierte bronchoskopisch-interventionelle Therapiemöglichkeiten mit hohen Raten kurativer Sofort- und Langzeitergebnisse [81, 89, 116]. Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass die Patientenzahlen der untersuchten Studienkollektive durchweg klein und die Verlaufsbeobachtungen häufig relativ kurz sind. Ausserdem fehlen Untersuchungen zum Vergleich der einzelnen Verfahren untereinander.

Ein weiterer Einsatzbereich der AFB ist die endoskopisch exakte Darstellung der Ränder endobronchialer Karzinome zur präoperativen Festlegung von Resektionsgrenzen. Eine neue Studie von Tsunozuka et al. konnte den Vorteil der AFB in diesem klinischen Zusammenhang belegen. Neben absoluter Tumorfreiheit von Resektionsgrenzen konnte in einigen Fällen ein weniger radikales chirurgisches Vorgehen erreicht werden [161].

5.2 Die Autofluoreszenzbronchoskopie im klinischen Alltag

Wie bereits in früheren Studien belegt und auch durch unsere Studie bestätigt, führt die AFB zu einer signifikanten Verbesserung der Detektion frühmaligner intraepithelialer Läsionen. Obwohl nach neueren Untersuchungen ein Teil der prämaligen Läsionen spontane Regression zeigt, weist der grössere Teil eine zeitlich unterschiedliche Tendenz zur Progression auf, die sich über einen Zeitraum von Monaten – Jahren erstrecken kann. Insbesondere in letzter Zeit wurde belegt, dass diese Läsionen sehr effizient kurativ behandelt werden können. Die Detektion und Lokalisation dieser Läsionen durch die AFB ist also klinisch nicht nur wünschenswert, sondern durchaus geboten – dies nicht nur innerhalb von Studien, sondern mit Hilfe dieses mittlerweile etablierten Verfahrens im klinischen Alltag. Es ist daher, auch aufgrund der Ergebnisse unserer Studie, dringend zu empfehlen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen ein Lungenkarzinom zu entwickeln, die AFB im Rahmen von Routinebronchoskopen additiv zur WLB einzusetzen. Einige Autoren schlagen vor, die kombinierte Untersuchung WLB/AFB auch bei asymptomatischen Rauchern und bei Patienten mit Asbestexposition > 10 Jahre und damit im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung durchzuführen [53, 72, 102, 150]. Die Effizienz von Screeningprogrammen (Kosten/Nutzen-Relation) ist einerseits abhängig von den diagnostischen Methoden (Sensitivität/Spezifität) und andererseits vom Risikoprofil der untersuchten Probandengruppe. Die Definition von Risikogruppen ist deshalb von erheblicher Bedeutung. Die Vorschläge für Risikogruppen in der Literatur sind unterschiedlich und zahlreich. Ein möglicher Vorschlag zur Definition von Hochrisikogruppen stammt von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und umfasst folgende Einzelfaktoren:

- Z.n. Resektion eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms
- Z.n. Resektion eines HNO-Tumors
- Langzeitüberlebende nach kleinzelligem Bronchialkarzinom
- Berufliche Karzinogen-Exposition, v.a. Asbest und Radon
- Raucher, v.a. solche mit:
 - familiärer Karzinomanamnese
 - metabolischem Polymorphismus
 - chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Es ist zu erwarten, dass die Nutzung der AFB bei breiter Anwendung letztlich zu einer signifikanten Erhöhung der Detektion frühmaligner Veränderungen und langfristig zu einer spürbaren Senkung der Inzidenz invasiver und fortgeschrittener Karzinome führt.

5.3 Möglichkeiten der Autofluoreszenzbronchoskopie im Rahmen von Screeningprogrammen

5.3.1 Bisherige Screeningprogramme

Screening für das Lungenkarzinom wurde während der letzten 30 Jahre kontrovers diskutiert. Frühere Studien, die die konventionelle Röntgen-Thorax-Untersuchung und die konventionelle Sputumzytologie als Screeningmethoden evaluierten, führten zu keiner Senkung der Mortalität [25, 28, 32, 64, 65, 86]. Spätere Analysen zeigten jedoch, dass die Sensitivität der damals eingesetzten Untersuchungsmethoden zu niedrig war (20% Sputumzytologie, 40% Thoraxröntgen) und ausserdem methodische Fehler vorgelegen hatten. So war beispielsweise vor allem in der Studie der Mayo-Klinik die Kontrollgruppe durch Intervalluntersuchungen kontaminiert, die ausserhalb des Studienprotokolls durchgeführt worden waren. Dies verminderte die statistische Aussagekraft der Resultate erheblich [27, 141, 143, 144]. Da trotz positiver Einzelergebnisse (Verlängerung der 5-JÜR, Entdeckung früherer Tumorstadien, höhere Operabilitätsrate) der Beweis einer Senkung der Mortalität nicht geführt werden konnte, führten diese Studien dazu, dass die Diskussion über die Einführung von Screeningprogrammen bis Ende der 90er Jahre in den Hintergrund rückte. Erst durch die Neuentwicklung des low-dose-CT ist diese Diskussion wieder aktuell geworden [42, 44]. Um die Beobachtung zu erklären, dass trotz einer häufigen Erfassung von Frühstadien und verbessertem Überleben die Mortalität unbeeinflusst blieb, wurden verschiedene verfälschende Einflussfaktoren (Bias) diskutiert [104].

- *Lead-time bias*: die Diagnose wird zwar früher gestellt, Endpunkt und Krankheitsverlauf bleiben jedoch unbeeinflusst.
- *Length-time bias*: es werden vermehrt langsam wachsende Tumoren diagnostiziert, was zu einer scheinbaren Lebensverlängerung führt.
- *Overdiagnosis bias*: die Extremform des length-time bias; es wird ein Krebs diagnostiziert und behandelt, doch ist er für das Überleben nicht relevant.

Diesem Bias steht jedoch entgegen, dass bereits mehrfach in Studien belegt ist, dass die Mehrheit aller unbehandelten Lungenkarzinome innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt [9, 26, 83, 133]. Sato et al. fanden in einer hierzu publizierten Studie keinen Einfluss eines overdiagnosis bias. Von 251 Patienten mit positivem Sputum verweigerten 44% die Therapie, davon verstarben innerhalb von 10 Jahren 66,5% an einem Lungenkarzinom. Von den therapierten Patienten verstarben im gleichen Zeitraum lediglich 11,2% [124].

5.3.2 Neu entwickelte Verfahren für künftige Screeningprogramme

Grundsätzlich sind drei Methoden für das Screening von Lungenkarzinomen verfügbar: Sputumuntersuchungen, radiologische Verfahren und Endoskopie. In allen drei Bereichen wurden die bisherigen Methoden in den letzten Jahren durch Neuentwicklungen erheblich verbessert. Die neu entwickelten Verfahren sind:

I. im Bereich der Sputumdiagnostik:

- das Immunostaining [156]
- PCR-basierte Verfahren [92, 142]
- die automatisierte quantitative Sputumzytometrie (AQC) [5, 48, 79, 80]

II. im Bereich der radiologischen Diagnostik:

- das low-dose-CT [42]

III. im Bereich der endoskopischen Diagnostik:

- die Autofluoreszenzbronchoskopie [69]

Neuere Screening-Studien wurden nahezu ausschliesslich auf der Basis von low-dose-CT und Sputumuntersuchungen durchgeführt.

I. Sputumdiagnostik

Die konventionelle Sputumzytologie weist zwar eine hohe Spezifität von >98% auf, ist aber wenig sensitiv [10, 23, 63, 118]. Die Sensitivität steigt, wenn ein Tumor zentral lokalisiert ist, der Herd > 2cm ist, im Unterlappen liegt und ein Plattenepithelkarzinom vorliegt [60]. Die Sensitivität der konventionellen Sputumzytologie liegt für das zentrale Frühkarzinom bei < 30%, für das periphere Frühkarzinom bei < 10% [57, 58].

Die neueren Methoden der Sputumdiagnostik können die Sensitivität für die Erkennung des frühen Karzinoms wesentlich verbessern, sind aber weniger spezifisch. Die Sensitivitäten von Immunostaining, PCR-basierten Methoden und der automatisierten Sputumzytometrie liegen für das Frühkarzinom bei 45-90% [113, 154]. Während sich Immunostaining und PCR-basierte Methoden auf den Nachweis maligner Zellen stützen, erfasst die automatisierte Sputumzytometrie malignitätsassoziierte Veränderungen primär nicht maligner Zellen, sog. MACs (malignancy associated changes). Es handelt sich hier um Veränderungen der DNA und der Kerne von 'normalen' Zellen, die durch die Präsenz von Karzinombefunden in der Nachbarschaft induziert werden. Eine retrospektive Analyse des

Materials aus der Mayo Clinic Early Lung Cancer Studie zeigt, dass diese MACs bereits mehr als 1 Jahr vor jeglichen anderen Hinweisen auf ein Lungenkarzinom gefunden werden konnten [105]. Die Sensitivität der automatisierten Sputumzytometrie beträgt 80%, speziell für Plattenepithelkarzinome sogar 100% [172]. Sie lag in einer Studie von Palcic für das Lungenkarzinom im Stadium CIS bis Stadium I bei 45% und für Adenokarzinome aller Stadien bei 85%, die Spezifität betrug 90% [101].

Die Zahl der zur Zeit im Sputum untersuchten molekularen, genetischen und biologischen Marker ist gross. Fortschritte für die Anwendung im Alltag sind noch nicht abzusehen [24, 153]. Mit Ausnahme der konventionellen Sputumzytologie sind jedoch alle vorstehend angeführten Techniken nicht ausreichend evaluiert und können daher nicht als Standardverfahren der Frühdiagnostik angesehen werden.

II. Radiologische Frühdiagnostik

Die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen hat ihren Einsatzbereich in der Diagnostik fortgeschrittener Läsionen, die ab einer Größe von ca. 1 cm ausreichend zuverlässig sichtbar werden. In einer Studie von Sone et al. zeigte sich, dass im Röntgen-Thorax bis zu 77% der mit CT detektierten Befunde nicht sichtbar waren [135]. Verschiedene Studien belegen, dass das CT frühere Stadien und Läsionen kleinerer Ausdehnung detektieren kann als die konventionelle Röntgen-Thorax-Untersuchung. In ersten Studien, in denen das CT zur Detektion von Frühstadien eingesetzt wurde fanden sich in über 80% operable Krebsstadien [20, 42, 43, 55, 57, 97, 134, 135, 136, 148]. Dies ist im Vergleich zu dem Anteil an üblicherweise in der ärztlichen Praxis gesehenen operablen Stadien von 15% eine deutliche Verbesserung. Leider geht eine verbesserte Sensitivität mit einer verminderten Spezifität einher, da die Rate an nicht-kalzifizierten Knoten hoch ist. Bei 1000 gescreenten Rauchern der ELCAP-Studie wurden 223 nichtkalzifizierte Knoten diagnostiziert, von denen nur 27% maligne waren. So fanden Mc Williams et al. kürzlich eine Sensitivität von 71% bei einer Spezifität von nur 55% bei alleiniger Anwendung des CT als Screeningmethode [84]. Dies liegt unter anderem daran, dass das CT nur für die Detektion peripherer Befunde ausreichend sensitiv ist und bronchiale Befunde im Bereich der zentralen Atemwege nicht erfasst.

III. Endoskopische Diagnostik - Autofluoreszenzbronchoskopie

Diese diagnostische Lücke des CT's für zentrale Befunde lässt sich durch den Einsatz der AFB schliessen die geeignet ist, frühe zentrale Befunde zu detektieren und die

mittels Biopsie gleichzeitig die Möglichkeit zur histologischen Klassifizierung bietet. Haupteinsatzbereich der AFB ist der Nachweis von Vorstufen und Frühformen von Plattenepithelkarzinomen, die mehr als 50% der zentralen Karzinome ausmachen. Das Plattenepithelkarzinom ist das typische Karzinom des Rauchers, wenngleich in den letzten Jahren überwiegend peripher gelegene Adenokarzinome zunehmen [21, 77, 152, 159]. Bedenkt man, dass 85% aller Lungenkarzinome durch inhalatives Rauchen verursacht werden, ist die Detektion zentraler Befunde im Rahmen künftiger Screeningstudien bei Rauchern unerlässlich.

Kombinierter Einsatz verschiedener Verfahren

Mc Williams et al. entdeckten in einer neueren Studie 14 Karzinome, 13 davon konnten anhand einer positiven automatisierten Sputumzytometrie erkannt werden. Von diesen 13 Karzinomen wurden 9 durch CT und 4 durch die AFB lokalisiert. Diese 4 zentral gelegenen Befunde (3 CIS, 1 Karzinom Stadium IA) waren computertomographisch nicht darstellbar. Der alleinige Einsatz des CT hätte also 29% der Karzinome übersehen [84]. Diese Zahlen lassen den Schluss zu, dass der kombinierte Einsatz aller 3 Methoden der erfolgreichste Ansatz für ein Screeningprogramm wäre.

So könnte z.B. bei entsprechenden Risikogruppen zunächst eine Sputumzytometrie als einfachstes und kostengünstigstes nichtinvasives Selektionsverfahren durchgeführt werden. Bei positivem Sputumbefund würde eine CT-Untersuchung folgen. Patienten mit unauffälligem CT-Befund würden schliesslich einer kombinierten WLB+AFB zugeführt werden. Mit diesem Algorithmus könnten laut McWilliams et al. 25% der CT-Verlaufs-Untersuchungen einschliesslich der dadurch implizierten diagnostischen und therapeutischen Folgebelastrungen vermieden werden [84].

Die hohe Zahl falsch-positiver Befunde (niedrige Spezifität) birgt die Gefahr, dass ein Teil der Patienten invasiven diagnostischen Massnahmen unterzogen werden muss, die zu erhöhter Morbidität, evtl. auch Mortalität führen und erhebliche Kosten verursachen. Durch einen verstärkten Einsatz transthorakaler Feinnadelbiopsien lassen sich zwar überflüssige Eingriffe vermeiden, jedoch entwickeln 15-20% der Patienten nach dieser Punktion einen Pneumothorax [158]. Bei Anwendung der diagnostischen Algorithmen bisheriger Screeningstudien waren ca. 35% der invasiven diagnostischen Massnahmen ausschliesslich dazu erforderlich, benigne Läsionen abzuklären [99]. Obwohl bisherige Studien zu einer signifikanten Erhöhung der Detektion früher Karzinombefunde führten, ist bisher nicht

belegt, ob dies zu einer Senkung der Mortalität führt. Darüberhinaus sind die Kosten von Frühentdeckungsprogrammen beträchtlich. Sie betragen bei der Screeninguntersuchung von Rauchern durch das low-dose-CT für ein gewonnenes Lebensjahr ca. 2.500 US-Dollar. Allerdings finden sich je nach zugrunde gelegten Zahlen unterschiedliche Kosten-Nutzen-Verhältnisse. Beispielsweise steigen die Kosten beträchtlich mit der Anzahl von positiven CT-Befunden, die sich im Verlauf als nicht maligne erweisen (overdiagnosis). Bei einer Wahrscheinlichkeit von 50% `overdiagnosis` könnte dies zu Kosten von > 50.000 US-Dollar pro gerettetem Lebensjahr führen [170].

Die entscheidende Frage, ob durch Screening von Risikogruppen eine Senkung der Mortalität erreicht werden kann, wird zur Zeit durch zwei grosse amerikanische Studien geprüft. Im Rahmen des National Lung Screening Trials (NLST) werden 50.000 Raucher/Exraucher entweder mittels low-dose-CT oder konventioneller Röntgenübersichtsaufnahme randomisiert prospektiv untersucht [36]. Die Ergebnisse dieser Studien werden 2009 erwartet. Eine zweite groß angelegte Screeningstudie führt das National Cancer Institute (NCI) durch. Sie erstreckt sich auf die Vorsorge von Prostata-, Lungen-, Ovarial- und Kolorektalen Karzinomen. Die Rekrutierung umfasst 155.000 Amerikaner und die Studie vergleicht verschiedene Screeningmethoden gegenüber dem Spontanverlauf ohne Untersuchung, das Follow-up beträgt 14 Jahre [35].

Erst am Ende dieses Jahrzehnts wird man also absehen können, ob die Effizienz des Lungenkarzinomscreenings unter Einsatz neuer Techniken wissenschaftlich belegt und für die Praxis empfohlen werden kann.

Allen Zweifeln und Kritiken zum Trotz lassen die verbesserten Mortalitätsraten im Bereich des Zervixkarzinoms und des Kolonkarzinoms [126, 149] darauf hoffen, dass sich auch beim Lungenkarzinom ein Weg finden lässt, durch eine Früherkennung und frühe Therapie eine verminderte Mortalität zu erreichen. Einen ersten Schritt auf diesem Weg geht die Internationale Konferenz von Como. Nach einem Treffen am 8. November 2003 hat sie die Empfehlung herausgegeben, dass Hochrisikopatienten in Screening-Studien aufgenommen werden sollten. Falls dies nicht möglich ist – wie derzeit in Deutschland – wird auf der Basis einer individuellen Entscheidung nach Aufklärung des Patienten über den noch unvollständigen Erkenntnisstand [51] zumindest für Hochrisikokollektive individuell eine Vorsorgeuntersuchung sehr empfohlen [145].

6. Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung der westlichen Welt bei einer 5-JÜR von nur 13 – 15%. Wird die Diagnose zum Zeitpunkt eines intraepithelialen, präinvasiven Stadiums gestellt, führen endoskopische Behandlungsverfahren zu kurativen Langzeitergebnissen von bis zu 83%. Zur Diagnostik wird neben radiologischen und sputumzytologischen Verfahren die konventionelle Weisslichtbronchoskopie eingesetzt, deren Sensitivität für die Erkennung von Dysplasien und CIS jedoch bei nur 30% liegt. Mit den neueren, hochauflösenden Chip-Bronchoskopen wird eine Sensitivität von bis zu 60% erreicht. 1993 wurde die Autofluoreszenzbronchoskopie eingeführt. Seitdem wurden insgesamt 18 Studien zu diesem Verfahren publiziert, die jedoch sehr widersprüchliche Ergebnisse aufweisen. Um die klinische Wertigkeit der Autofluoreszenzbronchoskopie bei dieser unklaren Studienlage erneut zu evaluieren, wurde die Europäische Multicenterstudie konzipiert. Es ist die erste randomisierte, zweiarmige Multicenterstudie, die prospektiv den alleinigen Einsatz der Weisslichtbronchoskopie (Arm B) mit der Kombination von Weisslicht- und Autofluoreszenzbronchoskopie (Arm A) zur Detektion von Dysplasien II/III und CIS bei statistisch gesicherter Kollektivgrösse vergleicht. Es wurden 1173 Patienten in dieser Studie ausgewertet. Insgesamt wurden bei 3,9% der Patienten präinvasive Läsionen entdeckt. In Arm B betrug die Prävalenz präinvasiver Läsionen 2,7% in Arm A 5,1% ($p=0,037$). Die Sensitivität bezogen auf die Biopsien betrug 57,9% für die alleinige WLB und 82,3% für die Kombination von AFB + WLB. Dies entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,42. Die Spezifität betrug 62,1% für die WLB und 58,4% für AFB + WLB. Dies entspricht einer Abnahme um den Faktor 0,94. Damit ist die kombinierte Anwendung von AFB + WLB gegenüber der alleinigen Durchführung der WLB ($p=0,037$) signifikant überlegen. Die Detektionsrate für Dysplasien II/III stieg signifikant um den Faktor 2,1 ($p=0,03$), für CIS um den Faktor 1,24 ($p=0,75$; nicht signifikant).

Es stellt sich die Frage nach dem klinischen Einsatz der AFB. Bisher gibt es keine allgemein gültigen diagnostischen und therapeutischen Standards für prämaligne Läsionen, da das Wissen über deren Karzinogenese begrenzt ist. Obwohl nach neueren Untersuchungen ein Teil der prämaligen Läsionen spontane Regression zeigt, weist der grössere Teil eine unterschiedliche Tendenz zur Progression auf. Darüberhinaus finden sich prämaligne

Läsionen in Risikokollektiven in bis zu 20 %. Wir empfehlen daher bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms besitzen, die AFB im Rahmen von Routinebronchoskopien additiv zur WLB einzusetzen. Zudem ist die AFB besonders geeignet, detailliertes Wissen zur Karzinogenese von Lungenkarzinomen zu erlangen. Die AFB ist die einzige Methode, um diese Läsionen bei einer grösseren Probandenzahl zu detektieren, biopsierte Stellen erneut zu lokalisieren und gezielt zu biopsieren. Dies ist notwendig, um Verlaufskontrollen zu ermöglichen und die Karzinogenese im zeitlichen Verlauf zu analysieren. Ein weiterer Einsatzbereich ist die präoperative Festlegung von Resektionsgrenzen durch eine endoskopisch exakte Darstellung der Tumorränder. Es stellt sich auch die Frage nach einem zukünftigen Einsatz im Rahmen von Screening-Programmen. Das CT deckt zwar die Diagnostik peripherer Befunde ausreichend ab, es bleibt jedoch eine Lücke im Bereich der zentralen Atemwege bestehen, die sich durch den Einsatz der AFB schliessen liesse. Bedenkt man, dass das typische Karzinom des Rauchers das hauptsächlich zentral lokalisierte Plattenepithelkarzinom ist und 85% aller Lungenkarzinome durch inhalatives Rauchen verursacht werden, ist die Detektion zentraler Befunde im Rahmen künftiger Screeningstudien unerlässlich.

Ein Vorschlag für ein künftiges Procedere wäre, zunächst eine Sputumzytometrie als einfachstes und kostengünstiges nichtinvasives Selektionsverfahren durchzuführen. Bei positivem Sputumbefund würde eine CT-Untersuchung folgen. Patienten mit unauffälligem CT-Befund würden schliesslich einer kombinierten WLB + AFB zugeführt werden.

Die entscheidende Frage, ob durch Screening von Risikogruppen eine Senkung der Mortalität erreicht werden kann, wird zur Zeit durch zwei grosse amerikanische Studien untersucht, welche erst am Ende dieses Jahrzehnts abgeschlossen sein werden. Bis dahin liegt eine Empfehlung der Internationalen Konferenz von Como vor, dass Hochrisikopatienten in Screening-Studien aufgenommen werden sollten. Falls dies nicht möglich ist – wie derzeit in Deutschland – wird auf der Basis einer individuellen Entscheidung nach Aufklärung des Patienten über den noch unvollständigen Erkenntnisstand zumindest für Hochrisikokollektive individuell eine Vorsorgeuntersuchung sehr empfohlen.

7. Anlage

Tabelle I. Klinische TNM-Klassifikation

T Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
- T2 Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung
- Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
 - Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina
 - Tumor infiltrierte viszerale Pleura
 - Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
- T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:
- Brustwand (einschließlich Tumoren des sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard,
 - Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen,
 - Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss

N Regionäre Lymphknoten

- Nx Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen LK's und/oder in ipsilateralen Hilus-LK's
- N2 Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkranialen LK's
- N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären LK's

M Metastasen

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Tabelle II. Stadiengruppierung des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N, M [91].

Stadium	0	Carcinoma in situ		
Stadium	IA	T1	N0	M0
	IB	T2	N0	M0
Stadium	IIA	T1	N1	M0
	IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium	IIIA	T3	N1	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N2	M0
Stadium	IIIB	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
		T1	N3	M0
		T2	N3	M0
		T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Stadium	IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abbildungen I a - f. Histologiebilder Karzinogenese

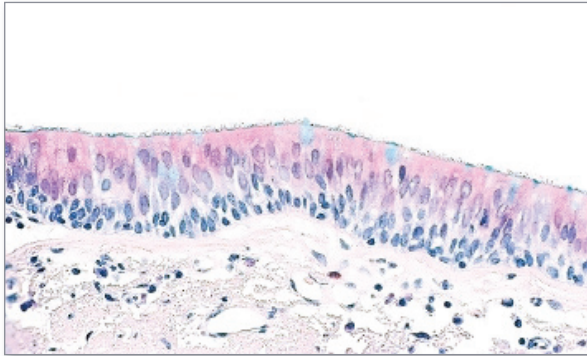


Abbildung I/a Normale bronchiale Mukosa

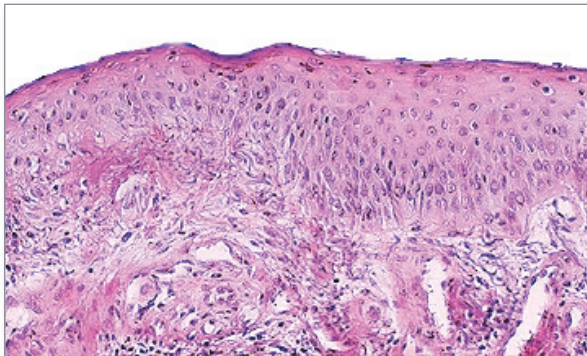


Abbildung I/b Plattenepithelmetaplasie

- Ersatz des regelrechten Oberflächenepithels durch epidermisähnliche Zellschichtung
- Verlust des zilientragenden und schleimbildenden Oberflächenepithels
- Veränderung des Zytokeratinprofils
- Gesteigertes Proliferationsverhalten

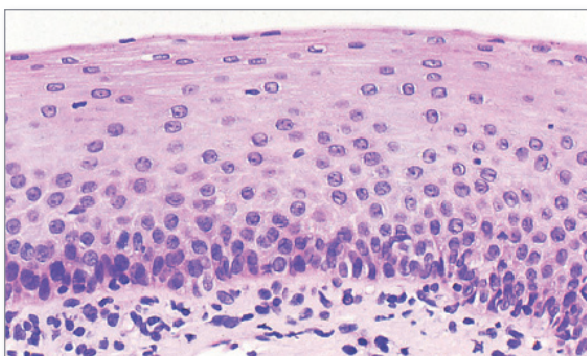


Abbildung I/c Dysplasie I

- Leichte nukleäre Atypien bei erhaltener Stratifizierung und Reifung der oberen Zellagen
- Die reversiblen Atypien finden sich nur im unteren Drittel des Epithels

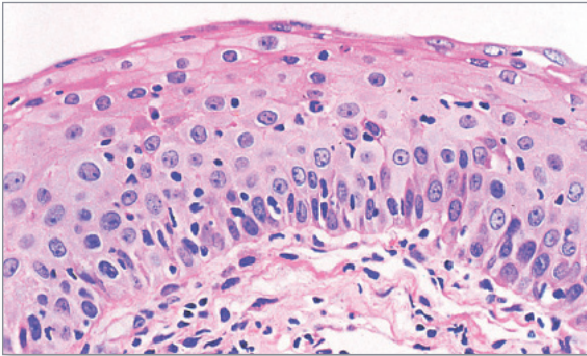


Abbildung I/d Dysplasie II

- Mässige nukleäre Atypien mit prominenten Kernen bei erhaltener Stratifizierung der oberen Zellagen
- Die reversiblen Atypien finden sich bis zum mittleren Drittel des Epithels

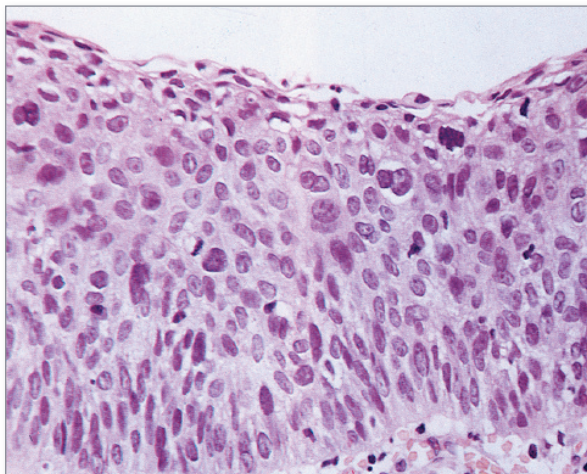


Abbildung I/e Dysplasie III

- Schwere nukleäre Atypien mit erhöhter mitotischer Aktivität
- Stratifizierung und Reifung der oberen Zellagen noch erkennbar
- Die Atypien erstrecken sich auf die gesamte Epithelschicht.

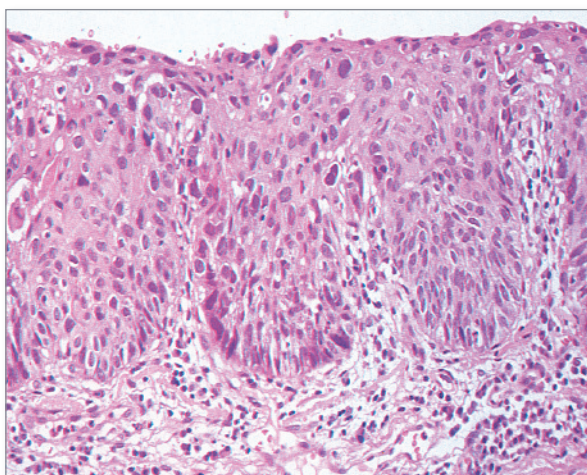


Abbildung I/f Carcinoma in situ

- Epithelveränderungen mit Verlust der Zellagerung
- Nachweis von Zell- und Kernatypien mit zahlreichen Mitosen bis zur Oberfläche
- Keine Infiltrationen der Basalmembran

Tabelle III. WHO – Klassifikation präinvasiver Läsionen				
Abnormality	Thickness	Cell Size	Maturation/Orientation	Nuclei
Mild Dysplasia	Mild increase	Mild increase Mild anisocytosis Mild pleomorphism	Continuous progression of maturation; Basilar zone expanded with cellular crowding in lower one third; Distinct intermediate (prickle cell) zone present; Superficial flattening of epithelial cells	Mild variation of nucleus/cell ratio; Finely granular chromatin; Minimal angulation; Nucleoli inconspicuous or absent; Nuclei vertically oriented in lower third; Mitoses absent or very rare
Moderate Dysplasia	Moderate increase	Mild increase Moderate anisocytosis Moderate pleomorphism	Partial progression of maturation; Basilar zone expanded, cellular crowding in lower two thirds; Intermediate zone confined to upper third of epithelium; Superficial flattening of epithelial cells	Moderate variation of nucleus/cell ratio; Finely granular chromatin; Nuclear angulations, grooves, lobulations present; Nucleoli inconspicuous or absent; Nuclei vertically oriented in lower two thirds; Mitotic figures present in lower third
Severe Dysplasia	Marked increase	Markedly increased Marked anisocytosis Marked pleomorphism	Little progression of maturation from base to luminal surface; Basilar zone expanded, cellular crowding well into upper one third; Intermediate zone greatly attenuated; Superficial flattening of epithelial cells	Nucleus/cell ratio often high and variable; Chromatin coarse and uneven; Nuclear angulations and folding prominent; Nucleoli frequently present and conspicuous Nuclei vertically oriented in lower two thirds; Mitotic figures present in lower two thirds
Carcinoma in situ	May or may not be increased	May be markedly increased Marked anisocytosis Marked pleomorphism	No progression of maturation from base to luminal surface, epithelium could be inverted with little change in appearance; Cell crowding through full thickness of epithelium; Intermediate zone absent; Surface flattening only of most superficial cells	Nucleus/cell ratio often high and variable; Chromatin coarse and uneven; Nuclear angulations and folding prominent; Nucleoli frequently present and conspicuous No consistent orientation of nuclei; Mitotic figures present through full thickness

8. Abkürzungen

Abb.:	Abbildung
AFB:	Autofluoreszenzbronchoskopie
ALA:	Deltaaminolävulinsäure
AQC:	Automatisierte Sputumzytometrie
CCD-Kamera:	Charged coupled device
CI:	Konfidenzintervall
CIS:	Carcinoma in situ
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease
CT:	Computertomographie
DAFE-System:	Diagnostic-Autofluorescence-Endoscopy, Autofluoreszenzsystem der Firma Wolf
D-Light AF System:	Autofluoreszenzsystem der Firma Karl Storz
5-JÜR:	5-Jahresüberlebensrate
LIFE-Lung-System:	Laser-Induced-Fluorescence-Endoscopy, Autofluoreszenzsystem der Firma Xillix
MAC:	Malignancy-associated changes
NADH:	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
p:	Probability (Wahrscheinlichkeit)
PCR:	Polymerase-Kettenreaktion
PPV:	Positiver prädiktiver Wert
NPV:	Negativer prädiktiver Wert
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
RR:	Relatives Risiko
SAFE 1000-System:	Autofluoreszenzsystem der Firma Pentax
Tab.:	Tabelle
WLB:	Weißlichtbronchoskopie

9. Begriffdefinitionen

- Metaplasie:** Es kommt zu Verlust des zilientragenden und schleimbildenden, regelrechten Oberflächenepithel, dieses ist durch eine epidermisähnliche Zellschichtung ersetzt. Neben einem gesteigerten Proliferationsverhalten kommt es zu Veränderungen des Zytokeratinprofils.
- Dysplasie I:** Reversible epitheliale Atypien, nur im unteren Drittel des Epithels.
- Dysplasie II:** Reversible epitheliale Atypien, bis zum mittleren Drittel des Epithels.
- Dysplasie III:** Schwere Dysplasie = präneoplastische Dysplasie. Diese epitheliale Atypie erstreckt sich auf die gesamte Epithelschicht und ist morphologisch dadurch gekennzeichnet, dass die Zellen eine markante Kerngrößenvariabilität (=Pleomorphie) und Mitosen erkennen lassen. Die funktionelle Ausrichtung der Epithelien geht dabei verloren (=Polaritätsverlust). Die schwere Dysplasie ist zu den Präkanzerosen zu rechnen.
- Carcinoma in situ:** Diese Läsion stellt ein hochgradig atypisches Epithel dar, ohne histologische Anhaltspunkte für ein infiltratives Wachstum. Zell- und Kernatypien mit zahlreichen Mitosen lassen sich bis zur Oberfläche nachweisen. Es besteht keine Infiltration der Basalmembran. Das histologische Bild ist wie bei einem nichtinvasiven Karzinom.

Frühkarzinom: (early cancer). Die Tiefe der malignen Infiltration ist auf die Bronchialwand begrenzt. Ein Einbruch ins Lymphgefäßsystem sowie die Existenz von Fernmetastasen müssen ausgeschlossen sein.

Mikrokarzinom: Der Begriff ist nur unscharf definiert. Es handelt sich hierbei um Karzinome mit extensiver Metastasierung ohne klinischen Nachweis eines Primärtumors. Häufiges Vorkommen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Mikroinvasives Karzinom: Diese Tumore sind bereits ausgedehnt metastasiert trotz einer Grösse von nur wenigen Millimetern.

Okkultes Karzinom: Klassifikation als Tx. Diese Läsionen führen zu einer positiven Sputumzytologie, sind aber röntgenologisch nicht sichtbar. Häufigkeit an allen Bronchialkarzinomen: 1 – 2 von 1000. Diese Definition ist nicht an ein Tumorstadium gebunden, kann also auch fortgeschrittene Tumorstadien beinhalten.

10. Literaturverzeichnis

1. Adachi R, Utsui T, Furusawa K. Development of the autofluorescence endoscope imaging system. *Diag Ther Endosc* 1999;5:65-70
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: ACS 2001
3. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. „Krebs in Deutschland“, Ausgabe Saarbrücken, 2002.
4. Auerbach O, Stou AP, Hammoud EC, et al. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J med.* 1961;26:255-67
5. Auffermann W, Bocking A. Early detection of precancerous lesions in dysplasias of the lung by rapid DNA image cytometry. *Anal Quant Cytol Histol* 1985;7(3):218-26
6. Band P, Feldstein M, Saccomanno G. Reversibility of bronchial marked atypia: implication for chemoprevention. *Cancer Detect Treat* 1986;9:157-60
7. Bechtel JJ, Kelly WR, Petty TL, et al. Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing: a community hospital program. *Arch Intern Med* 1994; 154:975-80
8. Benson DM, Knopp JA. Effect of tissue absorption and microscope optical parameters on the depth of penetration for fluorescence and reflectance measurements of tissue samples. *Photochem Photobiol* 1984;39:495-502
9. Bogart JA, Scalzetti E, Dexter E. Early stage medically inoperable non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:81-8
10. Booking A, Biesterfeld S, Chatelain R, et al. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum: Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. *Acta Cytol* 1992;36: 37
11. Bota S, Auliac JB, Paris C, et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1688-93
12. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: Clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898-904

13. Canadian Statistics: Percentage of Smokers in the Population.
Available from <http://www.statcan.ca/english/Pgdb/health07a.htm>. Cited 17 October 2002
14. Chhajed PN, Shibuya K, Hoshino H, et al. A comparison of video and autofluorescence bronchoscopy in patients at high risk of lung cancer. *Eur Respir J* 2005;25:951-5
15. Cortese DA, Pairolero PC, Bergsrahl EJ, et al. Roentgenographically occult lung cancer: a 10 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:373-80
16. Cortese DA, Edell ES, Kinsey JK. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clinic Proc* 1997;72:595-602
17. Crawford ED. PSA testing: what is the use? *Lancet* 2005;3965(9469):1447-9
18. Deutsche Krebsshilfe e.V.: Krebs, Wer ist gefährdet? *Die Blauen Ratgeber* 1, Ausgabe 1/1998
19. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001;120(1):26-31
20. Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222:773-81
21. Dodds L, Davis S, Polissar L. A population –based study of lung cancer incidence by histological type. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:21-9
22. Dougherty TJ, Cooper MT, Mang TS. Cutaneous phototoxic occurrences in patients receiving Photofrin. *Lasers Surg Med* 1990; 10:485-8
23. Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:232
24. Field JK, Brambilla C, Caporaso N, et al. Consensus statement from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarker Workshop: a European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. *Int J Oncol* 2002;21:369-73
25. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:555-60
26. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992;101:1013-8

27. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, et al. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 1993;72(5):1573-80
28. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection : results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:561-5
29. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28:746-50
30. Freitag L, Korupp A, Itzigebl I, et al. Experience with laser induced fluorescence diagnostic and photodynamic therapy in a multimodal therapeutical concept for operated, recurrent bronchial cancer. *Pneumologie* 1996;50:693-9
31. Freitag L, Ernst A, Thomas M, et al. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patient limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004;59:790-3
32. Frost JK, Ball WC, Levin ML, et al. Early lung cancer detection : results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns-Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:549-54
33. Frost JK, Ball Jr WC, Levin ML, et al. Sputum cytology : use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. *J Occup Med* 1986;28:692-703
34. Fry WA, Mende HR, Winchester DP. The national cancer data base report on lung cancer. *Cancer* 1996;77:1947-55
35. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB et al. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: History organization, and status. *Control Clin Trials* 2000;21:251
36. Gohagan JK, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126:114
37. Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33
38. Häußinger K, Stanzel F, Markus A, et al. Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1999;53:77-82

39. Häußinger K, Stanzel F, Huber RM, et al. Autofluorescence detection of bronchial tumours with the D-Light/AF. *Diag Ther Endosc* 1999;5:105-12
40. Häußinger K, Pichler J, Stanzel, et al. Autofluorescence bronchoscopy: the D-Light System. In: *Bolliger CT, Mathur PN (editors), Interventional Bronchoscopy, Volume 30 of Respiratory Research. Basel: Karger; 2000, pp.243-52*
41. Hayata Y, Kato H, Onaka C, et al. Photodynamic therapy in early stage lung cancer. *Lung cancer* 1993; 9: 287-94
42. Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105
43. Henschke C, Naidich D, Yankelevitz D, et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001;92:153-9
44. Henschke CI, Yankelevitz DF, McCauley DI, et al. Guidelines for the use of spiral computed tomography in screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2003;21:Suppl.39,45s-51s
45. Herly L. Studies in selective differentiation of tissues by means of filtered ultraviolet light. *Cancer Res* 1943;1:227-31
46. Herth FJF, Ernst A, Becker HB. Autofluorescence bronchoscopy: a comparison of two systems (LIFE and D-Light). *Respiration* 2003;70:395-8
47. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions : a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1385-91
48. Hoda RS, Saccomanno G, Schreiber K, et al. Automated sputum screening with PAPNET system: a study of 122 cases. *Hum Pathol* 1996;27(7):656-9
49. Horvath T, Horvathova M, Salajka F, et al. Detection of bronchial neoplasia in uranium miners by autofluorescence endoscopy (SAFE-1000). *Diagn Ther Endosc* 1999;5:91-8
50. Huber RM, Gamarra F, Hautmann H, et al. 5-Aminolaevulinic acid (ALA) for the fluorescence detection of bronchial tumors. *Diag Ther Endosc* 1999;5:113-8
51. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography and computed tomography: an update for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-53

52. Hung J, Lam S, Leriche J, Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Lasers Surg Med* 1991;11:99-105
53. Ikeda N, Kim K, Okunaka R, et al. Early localization of bronchogenic cancerous/precancerous lesions with lung imaging fluorescence endoscope. *Diagn Therapeut Endosc* 1997;3:197-201
54. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2004;54:8-29
55. Jett, JR, Swensen SJ, Midthun DE, et al. Screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography (SCT) : The Mayo Clinic Trial [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A733
56. Kakihana M, Il KK, Okunaka T, et al. Early detection of bronchial lesions using system of autofluorescence endoscopy (SAFE) 1000. *Diagn Ther Endosc* 1999;5:99-104
57. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;210:798-802
58. Kaneko M, Kobayashi T, Eguchi K, et al. Effectiveness of early detection of peripheral lung cancer using low dose helical scan CT. *Chest* 1997;112:61S
59. Kanma K, Saito Y, Nagamoto N, et al. Experience of Nd-YAG laser treatment in roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Kyobu Geka* 1992;45(1):75-9
60. Karp DD, Mulshine JL, Heschke CI (2000). Non-small cell lung cancer screening: new imaging and prevention. In: Perry MC (Hrsg.) American Society of Clinical Oncology. Educational Book. Philadelphia: WB Saunders Co. 487-502
61. Kato H, Okunaka T, Shimatani H: Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 1996;14:235
62. Khanavkar B, Gnudi F, Muti A, et al. Grundlagen der LIFE-Autofluoreszenzbronchoskopie. Ergebnisse nach 194 Untersuchungen im Vergleich mit Standardverfahren der Früherkennung des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1998;52:71-6
63. Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathologic bases, ed 3. Philadelphia, JB Lippincott 1979, p 676
64. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomised prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2428-37

65. Kubik A, Parkin DJ, Khat M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung : followup report of a randomised controlled trial on population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990;45:26-33
66. Kurie JM, Lee JS, Morice, RC, et al. Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:991-5
67. Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, et al. Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscopy and spectrofluorometry. *Chest* 2000;118:1776-82
68. Lam S, MacAulay C, Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest* 1993; 103(Suppl 1):12S-4S
69. Lam S, MacAulay C, Hung J, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1035-40
70. Lam S, MacAulay C, LeRiche J, et al. Early localization of bronchogenic carcinoma. *Diagn Ther Endosc* 1994;1:75-8
71. Lam S, Becker HD. Future diagnostic procedures. *Chest Surg Clin North Am* 1996;6:363-79
72. Lam S, Kennedy T, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702
73. Lam S, MacAulay C, LeRiche JC, et al. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000; 89(Suppl 11):2468-73.
74. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70: 659-60
75. Leidl R. Vortrag im Rahmen der 2. Deutschen Konferenz für Tabakkontrolle. Veranstalter: Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 2004
76. Leonhard M. New incoherent autofluorescence/fluorescence system for early detection of lung cancer. *Diag Ther Endosc* 1999;5:71-5
77. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, et al. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974 – 1994. *Cancer* 1997;79:907-14
78. Lipson RL, Baldes EJ. The pathologic properties of a particular haematoporphyrin derivate. *Arch Dermatol* 1960;82:508-16

79. Marek W, Krampe S, Dickgreber NJ, et al. Automatisierte quantitative Image-Zytometrie bronchialer Spülflüssigkeiten bei Verdacht auf broncho-pulmonale Tumoren: Vergleich mit Zytologie, Histologie und klinischer Diagnose. *Pneumologie* 1999;53:583-95
80. Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A, et al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 2001;18(6):942-50
81. Mathur PN, Edell E, Sutedja T. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123(1Suppl.)176s-180s
82. Maziak DE, Markman BR, MacKay JA, et al. Photodynamic therapy in nonsmall lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1484-91
83. McGarry RC, Song G, des Rosiers P, Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer : poor outcome. *Chest* 2002;121(4):1155-8
84. McWilliams A, Mayo J, MacDonald S, et al. Lung Cancer Screening, A Different Paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1167-73
85. Mehta AC, Gildea TR. Controversy. Is autofluorescence bronchoscopy needed to diagnose early bronchogenic carcinoma? Con: autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2003;10:70-4
86. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53
87. Miyazu Y, Miyazawa T, Iwamoto Y, et al. The role of endoscopic techniques, laser-induced fluorescence endoscopy and endobronchial ultrasonography in choice of appropriate therapy for bronchial cancer. *J Bronchol* 2001;8:10-6
88. Moghissi K. Role of bronchoscopic photodynamic therapy in lung cancer management. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:256-60
89. Mohan A, Guleria R, Mohan C. Laser bronchoscopy – current status. *J Assoc Physicians India* 2004;52:915-20
90. Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S, et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions and autofluorescence bronchoscopy. *Chest* 2002;122:1902-8
91. Mountain CF. Revisions in international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17

92. Mulshine JL, Scott F. Molecular markers in early cancer detection. New screening tools. *Chest*, 1995;107(6 Suppl):280S-286S
93. Nagamoto N, Saito Y, Imai T, et al.: Roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma: Location in the bronchi, depth of invasion and length of axial involvement of the bronchus. *Tohoku J Exp Med* 1986;148:241
94. Nagamoto N, Saito Y, Sato M, et al. Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1234-43
95. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al: Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997;112:2325–85
96. National Center for Chronic Disease Prevention & Health Promotion. Behavioural Risk Factor Surveillance System. Nationwide Tobacco Use: 2000. Available from <http://apps.nccd.cdc.gov/brfss/display.asp?-cat=TU&yr=2000&qkey=621&state=US>. Last viewed 17 October 2002
97. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002;122:15-20
98. Nicholson AG, Perra LJ, Cury PM, et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. *Histopathology* 2001;38:202-8
99. Nowak D, Ochmann U, Huber RM, Diederich S. Screening des Lungenkarzinoms – aktueller Stand. *Pneumologie* 2005;59:1-14
100. NRC (National Research Council). Health effects of exposure to radon BEIR VI-Report. *National Academy Press*, Washington 1999
101. Palcic B, Garner DM, Beveridge J, et al. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: Field study results. *Cytometry* 2002;50:168-76
102. Paris C, Thiberville L, Ebran B, et al. Prevalence of bronchial preneoplasia after occupational exposure to asbestos. A preliminary study using autofluorescence endoscopy. Ninth International Conference on Occupational Respiratory Diseases, Kyoto, Japan. *Experta Medica International Congress Series*, 1998; 1153
103. Parkin DM, Pisani P. Screening for lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1996;86:21-8
104. Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1627-33

105. Payne Pw, Sebo TJ, Doudkine A et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997;72:697-704
106. Pershagen G. Passive smoking and lung cancer. Epidemiology of lung cancer, Samet JM (ed) Lung Biology in Health and Disease, Executive Editor C. Lenfan, Volume 74, 1994
107. Pesch B, Jöckel KH, Wichmann HE. Luftverunreinigung und Lungenkrebs. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie* 1995;26:134-53
108. Petty TL. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80(3):645-55
109. Pierard P, Martin B, VJM, et al. Fluorescence bronchoscopy in high risk patients comparison of LIFE and Pentax systems. *J Bronchol* 2001;8:254-9
110. Piotrowski WJ, Marczak J, Nawrocka A, et al. Inhalations of 5-ALA in photodynamic diagnosis of bronchi cancer. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004;61:86-93
111. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977;64:191-9
112. Profio AE, Balchum OJ. Fluorescence diagnosis of cancer. *Adv Exp Med Biol* 1985;193:43-50
113. Qiao YL, Tockman MS, Li J, et al. A case-cohort-study of an early biomarker of lung cancer in a screening cohort of Yunnan tin minors in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:893-900
114. Qu J, MacAulay C, Lam S, et al. Optical properties of normal and carcinomatous bronchial tissue. *Appl Optics* 1994;33:7397-405
115. Qu J, MacAulay C, Lam S, et al. Laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy: tissue optics, Monte Carlo modelling, and in vivo measurements. *Opt Eng* 1995;34:3334-43
116. Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ, et al. Argon plasma coagulation in bronchology: a new method – alternative or complementary. *Pneumologie* 2000;54(11):508-16
117. Risse EK, Vooijs GP, van 't Hof MA. Diagnostic significance of 'severe dysplasia' in sputum cytology. *Acta Cytol* 1988;32:629-34
118. Rosa UK, Prolla JC, Gastal ES. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. *Chest* 1973;63:203

119. Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE, et al. Cancer of the lung: The cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol* 1965; 9: 414-23
120. Saccomanno G, Auerbach O, Kuschner M, et al. A comparison between the localization of lung tumors in uranium miners and in nonminers from 1947 to 1991. *Cancer* 1986;77:1278-83.
121. Sato M, Saito Y, Nagamoto N et al.: Diagnostic value of differential brushing of all branches of the bronchi in patients with sputum positive or suspected positive for lung cancer. *Act Cytol* 1993;37:879-83
122. Sato M, Saito Y, Usuda K, et al. Occult lung cancer beyond bronchoscopic visibility in sputum-cytology positive patients. *Lung Cancer* 1998;20:17-24
123. Sato M, Sakurada A, Sagawa M, et al. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 2001;32:247-53
124. Sato M, Saito Y, Endo C, et al. The natural history of radiographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma : a retrospective study of overdiagnosis bias. *Chest* 2005;127(2):691-2
125. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:86-119
126. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50(6):840-4
127. Sheski FD, Mathur PN. Cryotherapy, electrocautery and brachytherapy. *Clin Chest Med* 1999;20(1): 123-38
128. Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, et al. Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 2001;32:19-25
129. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, et al. Subepithelial vascular patterns in bronchial dysplasias using a high magnification bronchovideoscope. *Thorax* 2002;57:902-7
130. Shopland DR, et al. Toward a tobacco-free society. *Semin Oncol* 1990;17:402-12
131. Simonato L, Gudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-87

132. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8
133. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, et al. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Cancer* 1992;69(3):685-92
134. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol* 2002;20:911-20
135. Sone S, Li F, Yang Z-G, Takashima S, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73:137-45
136. Sone S, Yang Z-G, Honda T, et al. Results of three-year mass screening program for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25-32
137. Stanzel F, Häußinger K. Bronchoscopic fluorescence diagnosis by 5-aminolevulin acid (ALA). *Pneumologie* 1997;5:250s
138. Stanzel F, Häußinger K, Geiger D, et al. Photodynamische Therapie in der Pneumologie. *Pneumologie* 2000;54:269-77
139. Statistisches Bundesamt (Zweigstelle Bonn) Todesursachenstatistik Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2003; www.gbe-bund.de.
140. Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, et al. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev Med* 1997;26:451-6
141. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer re-examined. A reinterpretation of the Mayo Lung Project randomized trial on lung cancer screening. *Chest* 1993;103(4 Suppl):337S-341S
142. Strauss GM, Skarin AT. Use of tumor markers in lung cancer. *Hematol Oncol North Am* 1994;8(3):507-32
143. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995;107(6 Suppl):270S-297S
144. Strauss GM, Leason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997;111(3):754-68

145. Strauss GM, Dominioni L, Jett JR, et al. Como international conference position statement. Lung cancer screening for early diagnosis 5 years after the 1998 Vares conference. *Chest* 2005;127:1146-51
146. Sutedja G. New techniques for early detection of lung cancer. *Eur Resp J* 2003;21(Suppl 39):57s-66s
147. Sutro CJ, Burman MS. Examination of pathologic tissue by filtered ultraviolet radiation. *Arch Pathol* 1933;16:346-9
148. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13
149. Sykes PH, Reddy J, Peddie DJ. Does regular cervical screening protect women from microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix? A retrospective case-control study. *BJOG* 2005;112(6):807-9
150. Thiberville L, Calduk H, Metayer J, et al. Autofluorescence versus white light endoscopy: improvement in preinvasive lesions detection and false positive images [abstract]. *Eur Respir J* 1996;9:S23
151. Thiberville L, Metayer J, Raspaud C, et al. A prospective, short term follow-up study of 59 severe dysplasias and carcinoma in situ of the bronchus using autofluorescence endoscopy. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl 25):425S
152. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6
153. Thunissen FBJM. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol* 2003;56:99-105
154. Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1997;72:788-90
155. Tockman MS, Mulshine JL, Priantadosi S, et al. Prospective detection of preclinical lung cancer: Results from two studies of hnRNP overexpression. *Clinical Cancer Research* 1997;3:2237
156. Tockman MS. Advances in sputum analysis for screening and early detection of lung cancer. *Cancer Control* 2000;7(1):19-24
157. Tong L, Spitz M, Fueger J, Amos C. Lung cancer in former smokers. *Cancer* 1996;78:1004-10
158. Topol V, Ediz B. Transthoracic needle biopsy: factors effecting risk of pneumothorax. *Eur J Radiol.* 2003;48(3):263-7

159. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995;75:191-202
160. Travis WD, Colby TS, Shimosato Y, et al. *WHO/IASLC classification of lung and pleural tumors*, 3rd edn. Berlin: Springer 1999
161. Tsunozuka Y, Oda M, Ohta Y, et al. Fluorescence bronchoscopy for selection of surgical procedure in patients with early staged endobronchial carcinoma. *Artif Organs* 2005;29(4):348-52
162. Usuda K, Saito Y, Kanma K, et al. Resected roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma tumor size, survival and recurrence. *Nippon Geka Gakkai Zasshi. Journal of Japan Surgical Society* 1993;94:631
163. Venmans BJW, van der Linden H, van Boxem TJ, et al. Early detection of preinvasive lesions in high-risk patients. A comparison of conventional flexible and fluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 1998;5:280-3
164. Venmans BJ, van Boxem TJ, Smit EF, et al. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest* 2000;117:1572-6
165. Venmans BJW, van Boxem AJM, Smit EF, et al. Clinically relevant information obtained by performing autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2000;7:118-21
166. Venmans BJ, van der Linden HC, Elbers HR, et al. Observer variability in histopathology reporting of bronchial biopsy specimens: influence on the results of autofluorescence bronchoscopy in detection of preinvasive bronchial neoplasia. *J Bronchol* 2000;7:210-4
167. Venmans BJW, van Boxem AJM, Smit EF, et al. Bronchial intraepithelial neoplastic lesions in head and neck cancer patients : results of autofluorescence bronchoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:634-8
168. Vermylen P, Pierard P, Roufosse C, et al. Detection of bronchial preneoplastic lesions and early lung cancer with fluorescence bronchoscopy : a study about its ambulatory feasibility under local anaesthesia. *Lung Cancer* 1999;25:161-8
169. Wagner M , Vortrag DGP-Kongress, Berlin 2005
170. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, et al. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results for baseline screening. *Chest* 2003;124:614-21

171. Woolner LB. Pathology of cancers detected cytologically. In: national Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services (editors), *Atlas of Early Lung Cancer*. Tokyo: Igaku-Shoin; 1983, pp. 107-213.
172. Xing S, Khanavkar B, Nakhosteen JA. Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers. *Eur Resp J* 2005;25(6):956-63
173. Yokomise H, Yanagihara K, Fukuse T, et al. Clinical experience with lung-imaging fluorescence endoscope (LIFE) in patients with lung cancer. *J Bronchol* 1997;4:205-8

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 1a.	Krebsmortalität Männer – USA, 1930 – 2000	6
Abb. 1b.	Krebsmortalität Frauen – USA, 1930 – 2000	6
Abb. 2a.	Inzidenz verschiedener Krebsarten, Männer - USA	6
Abb. 2b.	Inzidenz verschiedener Krebsarten, Frauen – USA	6
Abb. 3.	Ätiologische Faktoren für das Lungenkarzinom	7
Abb. 4.	Kumulative Überlebensraten des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ...	10
Abb. 5.	Fluoreszenzspektrometrie	16
Abb. 6.	Fluoreszenzspektrum eines invasiven Karzinoms	16
Abb. 7.	Fluoreszenzspektrum von CIS und Dysplasie III	16
Abb. 8.	Prinzip der Autofluoreszenz	16
Abb. 9a-c.	Die verschiedenen Autofluoreszenzsysteme	17
Abb. 10.	Studiendesign	20
Abb. 11.	Sensitivität von WLB + AFB / WLB	28
Abb. 12.	Spezifität von WLB + AFB / WLB	28
Abb. 13a-c.	Klinisch-endoskopische Beispiele	29

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.	Stadienabhängige 5-JÜR des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms	9
Tab. 2.	Erstsymptome bei Lungenkrebs.....	9
Tab. 3.	Patientenverteilung auf die Studienzentren.....	19
Tab. 4.	Stratifikation nach Risikogruppen.....	21
Tab. 5.	Prävalenz präinvasiver Läsionen – Patienten.....	26
Tab. 6.	Gesamtprävalenz präinvasiver Läsionen - Patienten nach Risikogruppen	26
Tab. 7a.	Prävalenz präinvasiver Läsionen – Biopsien	27
Tab. 7b.	Prävalenz präinvasiver Läsionen – Biopsien (ohne Randombiopsien)	27
Tab. 8.	Endoskopisch sichtbare Veränderungen bei Dysplasien / CIS.....	32
Tab. 9.	Vergleich der verschiedenen Studien.....	37

Anlagenverzeichnis

Tab. I.	Klinische TNM - Klassifikation.....	55
Tab. II.	Stadiengruppierung des Lungenkarzinoms.....	56
Abb. I a - f.	Histologiebilder Karzinogenese.....	57
Tab. III.	WHO-Klassifikation	59
	Studienprotokoll	
	Befunderhebungsbogen	

12. Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn Professor Dr. med. Karl Häußinger für seine grosse Unterstützung und geduldige Beratung beim Zustandekommen dieser Arbeit danken.

Herrn Dr. med. Franz Stanzel danke ich für seine Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit am Computer.

Ebenso möchte ich allen Mitarbeitern an der Asklepios-Fachklinik München-Gauting danken, die mir bei organisatorischen Fragen und Problemen helfend zur Seite gestanden sind.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Christina Brioschi, die mir eine sehr grosse Hilfe bei der graphischen Darstellung dieser Arbeit war.

